EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE ÜBER DEN EINFLUSS PULSIERENDER MAGNETFELDER AUF DIE REGENERATION EINES VERLETZTEN PERIPHEREN NERVEN

Raimund Huber

1979

Aus der
Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. G. Heberer

EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE ÜBER DEN EINFLUSS PULSIERENDER MAGNETFELDER AUF DIE REGENERATION EINES VERLETZTEN PERIPHEREN NERVEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Raimund Huber
aus Augsburg

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Wilhelm
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Heberer
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.5.1979

In Dankbarkeit meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	Einleitung	1
B	Anatomie und Physiologie des gesunden und des alterierten peripheren Nerven	3
1.	Der gesunde Nerv	3
1.1	Die Hüllschichten des peripheren Nerven	3
1.2	Histologie und Physiologie der Nervenfaser	5
1.2.1	Feinstruktur	5
1.2.2	Trophische Wechselbeziehungen	6
1.2.3	Funktion	7
1.3	Blutversorgung des Nerven	8
2.	Der verletzte Nerv	10
2.1	Nomenklatur der Läsionen	10
2.2	Hüllgewebe und Gefäße des Nerven nach Verletzung	11
2.2.1	Quetschung und Vereisung	11
2.2.2	Durchschneidung	12
2.3	Histologie und Physiologie der verletzten Nervenfaser	13
2.3.1	Degeneration	13
2.3.2	Regeneration	15
2.3.3	Die funktionelle Restitution nach Nervenverletzung	18
C	Methodik	23
1.	Operationen und Läsionsmethoden	23
1.1	Auswahl und Einteilung der Tiere für das Experiment	23

		Seite
1.2	Narkose und Vorbereitung der Tiere auf die Operation	23
1.3	Operation der Tiere	24
1.3.1	Darstellung des Operationssitus	24
1.3.2	Quetschung im Vorversuch	27
1.3.3	Quetschung im 1. Experiment	28
1.3.4	Vereisung im 2. Experiment	29
1.3.4.1	Technische Voraussetzungen für eine Kryoläsion	29
1.3.4.2	Durchführung der Kryoläsion	29
1.4	Abschluß der Operation und Nachsorge	31
2.	Behandlungsphase	33
3.	Untersuchungsmethoden	36
3.1	Klinische Untersuchungen	36
3.1.1	Die Folgen der Läsion für die Tiere	36
3.1.1.1	Bewegung und Stand	37
3.1.1.2	Kratzreflex	38
3.1.1.3	Tonus der Unterschenkelbeuger	39
3.1.1.4	Greifreflex	40
3.1.1.5	Zehenspreizung und Krallenhandstellung	40
3.1.1.6	Sensibilität	41
3.1.1.7	Hautveränderungen und Muskelatrophie	41
3.1.2	Die Beurteilung der funktionellen Remission	42
3.2	Neurophysiologische Untersuchungen (Vorversuch und 1. Experiment)	43
3.2.1	Vorbereitung zur Präparation	43
3.2.1.1	Narkose	43
3.2.1.2	Tracheotomie	44
3.2.2	Präparation	45
3.2.3	Ableitung	47
3.2.3.1	Vorbereitung	47
3.2.3.2	Schwellenbestimmung	49
3.2.3.3	Ableitung von den Nervi peronaeus et suralis	49
3.2.4	Quantitative Auswertung	50

		Seite
3.3	Histologische Untersuchungen	50
3.3.1	Entnahme der Nerven und Fixierung	50
3.3.2	Färbung und qualitative Auswertung	52
3.3.3	Quantitative Auswertung	52
D	Ergebnisse	55
1.	Einleitende Bemerkungen zur Verarbeitung der Meßdaten	55
2.	Klinische Untersuchungsergebnisse	56
2.1	Hautveränderungen und Muskelatrophie	56
2.1.1	Vorversuch	56
2.1.2.	1. Experiment	57
2.1.3	2. Experiment	57
2.2	Motorik	58
2.2.1	Bewegung, Stand, Kratzreflex	58
2.2.1.1	Vorversuch	58
2.2.1.2	1. Experiment	58
2.2.1.3	2. Experiment	59
2.2.2	Greifreflexe, Zehenspreizung, Gastrocnemius-tonus	59
2.2.2.1	1. Experiment	60
2.2.2.2	2. Experiment	61
2.3	Sensibilität	62
3.	Neurophysiologische Untersuchungsergebnisse	62
3.1	Vorversuch	62
3.2	1. Experiment	65
3.2.1	Reizschwellen	65
3.2.2	SAP-Amplituden	69
3.2.3	Nervenleitgeschwindigkeiten	72
3.2.3.1	SAP-Konfiguration und deren Interpretation	72
3.2.3.2	Ergebnisse der Leitgeschwindigkeitsbestimmungen	75
3.3	Zusammenfassung	81

		Seite
4.	Histologische Untersuchungsergebnisse	81
4.1	Vorversuch	81
4.1.1	Befundung der Präparate (HE, v. G., BODIAN, MS)	81
4.1.2	BODIAN- und MS-Faserzählung	87
4.2	1. Experiment	88
4.2.1	Befundung der Präparate (HE, v.G., BODIAN,MS)	88
4.2.2	BODIAN- und MS-Faserzählung	94
4.3	2. Experiment	97
4.3.1	Befundung der Präparate (HE, v.G., BODIAN,MS)	97
4.3.2	BODIAN- und MS-Faserzählung	101
E	Diskussion	105
1.	Voraussetzungen für das statistische Verfahren	105
2.	Läsionsmethoden	105
3.	Behandlung	110
4.	Untersuchungsmethoden und Ergebnisse	113
4.1	Klinische Untersuchungen	113
4.2	Neurophysiologische Untersuchungen	117
4.3	Histologische Untersuchungen	121
F	Beantwortung der Fragestellung	129
G	Zusammenfassung	130
H	Literaturverzeichnis	132
I	Anhang	146
1.	Gewichtstabellen	146
1.1	Vorversuch	146
1.2	1. Experiment	146
1.3	2. Experiment	147
2.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und statistischen Symbole	148

A Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten, insbesondere aber in den letzten Jahren ist die Zahl der Veröffentlichungen über Wechselwirkungen zwischen den verschiedensten biologischen Geweben und Magnetfeldern lawinenartig angewachsen. Die Namen zweier Autoren, die zu diesem Thema kompilatorische Werke veröffentlicht haben, ragen aus der Menge der Autoren hervor:

BARNOTHY, die über die verschiedensten Experimente mit statischen Magnetfeldern berichtet, und PRESMAN, der eine Fülle von Material über Versuche mit elektrischen und magnetischen Feldern unterschiedlichster Stärke und Frequenz zusammengetragen und sich auch um eine theoretische Interpretation der beobachteten Effekte bemüht hat.

Aus den Darlegungen dieser Autoren geht hervor, daß auch speziell die Beeinflussung von Nervengewebe durch magnetische Felder bereits Gegenstand intensiver Forschungsarbeit war und ist.

Die auf diesen Themenkreis bezogenen Experimente wurden aber ausschließlich an gesundem, zentralen und peripheren Nervengewebe durchgeführt und deren Fragestellungen wurden vorwiegend bestimmt durch das Interesse an einer Qualifizierung und Quantifizierung aller denkbaren Wechselwirkungen zwischen Magnetfeldern und den Funktionen der intakten nervösen Substanz.

Erst in den letzten Jahren wurde in Veröffentlichungen auch von Magnetfeldwirkungen auf das verletzte Nervengewebe berichtet: So legen WILSON, JAGADEESH et al., die an Ratten Nerven durchschnitten und wieder zusammengenäht hatten, qualitative und quantitative Daten vor, aus denen zu ersehen sein soll, daß nach Behandlung der Tiere mit pulsierenden elektromagnetischen Feldern eine im Vergleich zu einer Kontrollpopulation beschleunigte Nervenregeneration eingetreten war. Darüber hinaus wollen diese Untersucher auch histologische Anzeichen dafür beobachtet haben, daß an hemicordotomierten Katzen eine Nervenfaserregeneration über die Narbe hinaus stattgefunden hat.

PAWLUK präzisiert einen Hinweis seines Mitarbeiters BASSETT, demzufolge die Regeneration von Nervengewebe durch magnetische Wechselfelder beeinflußt werden kann, dahingehend, daß durchtrennte Ischiasnerven bei Ratten durch externe Magnetfelder schneller verheilen als unter gewöhnlichen Kontrollbedingungen.

In ähnlicher Weise haben auch WILHELM und Mitarbeiter (unveröffentlicht) durchschnittene und wieder vernähte Ischiasnerven von Ratten mit alternierenden Magnetfeldern behandelt.

Die anschließenden Untersuchungen der Tiere und ihrer behandelten Nerven erbrachten Hinweise auf eine beschleunigte Nervenregeneration bei den bestrahlten Tieren, konnten dies letztlich aber nicht zweifelsfrei erhärten.

MÜHLBAUER, der die Wirkungen von Dauermagnetfeldern und magnetischen Wechselfeldern auf Inzisionswunden, Narbenkeloide, trophische Ulcera, Verätzungs- und Nervenwunden untersucht hat, berichtet von einer Methode, bei der durchtrennte Nervenenden mit dauermagnetischen Halbringen nahtlos wieder vereinigt wurden. Der Autor weist darauf hin, daß mit dieser Technik - klinisch, elektromyographisch und auch histologisch gesichert - bei den Versuchstieren eine im Vergleich zu Kontrolltieren einwandfreiere Nervenregeneration eintrat und führt dies auf die orientierende Wirkung des statischen Magnetfeldes auf sprossende Axone und Bindegewebe der Narbe zurück.

In allen diesen Arbeiten fällt auf, daß von den Untersuchern als experimentelle Nervenverletzung die Durchschneidung gewählt und die dabei beobachtete beschleunigte Nervenregeneration mit einer Beeinflussung des Narbengewebes in der Verletzungszone durch die Magnetfelder erklärt wurden.

Ob aber die Regeneration eines traumatisierten Nerven nicht auch dann, wenn Bindegewebswucherungen im Läsionsbereich keine Rolle spielen, durch ein Magnetfeld in irgend einer Weise beeinflußt wird, ist, soweit aus dem Schrifttum ersichtlich, bisher noch nicht untersucht worden. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Beantwortung dieser Frage leisten.

B Anatomie und Physiologie des gesunden und des alterierten peripheren Nerven

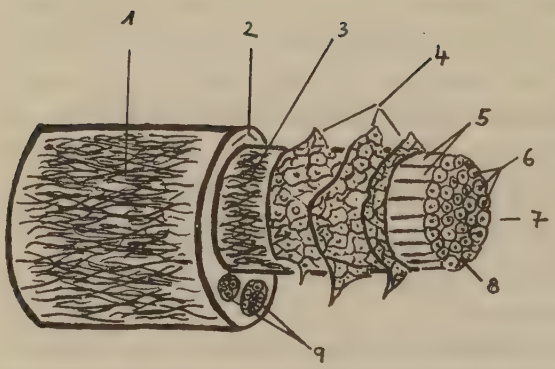
1. Der gesunde Nerv

1.1 Die Hüllschichten des peripheren Nerven (siehe 1. Abb.)

Die elementare Baueinheit des peripheren Nerven ist die Nervenfaser. Jede dieser Nervenfasern ist in einen zarten Bindegewebsschleier, das Endoneurium (50) eingehüllt. Diese auch Endoneuralscheide genannte Hüllschicht setzt sich zusammen aus einem lockeren Geflecht von hauptsächlich längsorientierten, aber auch spiralig und zirkulär verlaufenden Kollagenfibrillen und Fibroblasten (93) und hat nach SUNDERLAND unter anderem die Aufgabe, einer Längsdehnung der Nerven Widerstand entgegenzusetzen.

Mehrere solcher Nervenfasern in ihren Endoneuralscheiden werden durch das Perineurium (ROBIN) zu Strängen, den sogenannten Faszikeln, gebündelt. Dieses Perineurium besteht aus mehreren konzentrisch geschichteten zarten Lamellen, die von flachen, eng miteinander versiegelten polygonalen Zellen gebildet werden und zwischen sich dünnkalibrige, longitudinal angeordnete Kollagenfasern fassen (50/93/83).

Diese häutige Struktur wird als eine enzymreiche, stoffwechselaktive Diffusionsbarriere angesehen, die den Raum, in dem die Nervenfasern liegen, vor äußeren, störenden Einflüssen schützen und so eine gleichbleibende Zusammensetzung des intrafaszikulären Milieus gewährleisten helfen soll. Dem perineuralen Hüllgewebe hinzugerechnet werden kann ein Geflecht aus kräftigeren, überwiegend längs verlaufenden Kollagenfibrillen, das Stratum fibrosum perineurii, das die einzelnen Faszikel wie ein elastisches Korsett überzieht und der Perineuralscheide insgesamt die Festigkeit und Elastizität verleiht, die sie als tubuläre Faszikelscheide zum Schutz der Nervenfasern vor Überdehnung und Zerrung benötigt (55).



1= Nervenstamm
2= Epineurium
3= Perineurales Bindegewebe
4= Perineurale Epithelhüllen
5= Myelinscheiden
6= Axone
7= Nervenfaszikel ohne Perineuralscheide
8= Endoneurium
9= Faszikel

1. Abb. Der feingewebliche Aufbau eines peripheren Nerven (nach T.R. SHANTA; G.H. BOURNE)

Die perifaszikuläre Fibrillenschicht des Perineuriums geht nahtlos über in die tieferen Kollagenfaserschichten der äußersten Hüllschicht, des sogenannten Epineuriums (50). Das Epineurium, welches die Gesamtheit aller von Perineurium eingescheideten Nervenfaszikel zu einem einheitlichen Kabel, dem peripheren Nerven, zusammenrafft, wird nach LANG eingeteilt in eine innere Schicht, das Stratum fibrosum epineurii, und in eine äußere, die Verbindung zum umliegenden Gewebe herstellende Verschiebeschicht, die Coniunctiva nervorum. Diese Schichten stellen ein Flechtwerk von vorwiegend längsorientierten Kollagenfasern und elastischen Fasern (91/56/60) dar, zwischen die neben Fibroblasten zahlreiche Gefäßendothelien, Mastzellen und vereinzelt Fettgewebszellen eingestreut sind.

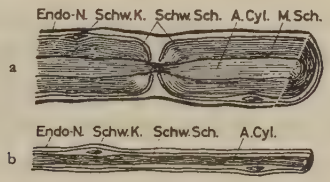
Aufgabe des Epineuriums ist es, den von ihm umschlossenen Inhalt gegen deformierende Kräfte von außen abzuschirmen (91) und die

bei Gelenkbewegungen auftretenden Zug- und Torsionskräfte elastisch aufzufangen.

1.2 Histologie und Physiologie der Nervenfaser

1.2.1 Feinstruktur

Jede Nervenfaser ist wie eine Zündschnur aus einer Seele und einer Hüllschicht aufgebaut. Der Seele entspricht dabei ein plasmatischer Zellfaden, der Achsenzylinder, der durch eine dünne Plasmamembran, der axonalen Membran oder dem Axolemm, abgegrenzt wird von seiner blättrigen Hülle, der lipidhaltigen Markscheide. Diese Markscheide besteht aus dicht gepackten Lagen von konzentrischen, vorwiegend aus Fett und Eiweiß zusammengesetzten Lamellen und ist nach heutigen Erkenntnissen als eine Bildung der Schwann'schen Zelle anzusehen (siehe 2. Abb.).



Schema des Baues einer markhaltigen (a) und einer marklosen Nervenfaser (b). – A.Cyl. = Achsencylinder (Axon), M.Sch. = Markscheide, Schw.Sch. = Schwannsche Scheide (Schwannsche Zelle), Schw.K. = Kern der Schwannschen Zelle, Endo.N. = Endoneurium. Die Markscheide zeigt im Elektronenmikroskop lamellären Bau. Sie ist in den Ranvierschen Knoten (a Mitte) in Abständen von 1–3 mm unterbrochen

2. Abb. (nach H. LULLIES, D. TRINCKER)

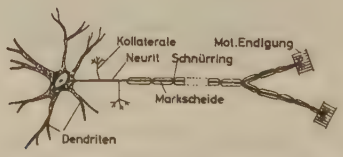
Diese Schwann'schen Zellen, deren Kern und deren schmaler ausgewalzter Zytoplasmarest von außen der Markscheide dicht anliegen, sind bei markhaltigen Fasern wie die Perlen eines Rosenkranzes längs des Achsenzylinders aufgereiht. Die Stoßfugen, an denen je zwei Schwann'sche Zellen zusammentreffen und an denen daher auch die röhrenförmigen Markscheiden unterbrochen sind, werden als

"Ranvier'sche Schnürknoten" und die etwa 1 - 3 mm lange Strecke zwischen zwei solchen Knoten als "Internodium" bezeichnet (17/60/56).

Diese Beschreibung trifft auf die markhaltige Nervenfaser zu. Für die sogenannte "marklose" Nervenfaser muß diese Darstellung dahingehend modifiziert werden, daß mehrere Achsenzylinder von außen in den Zelleib einer Hüllzelle eingesenkt und daher nur von einer einzigen Zellmembranlage umhüllt sind (60).

1.2.2 Trophische Wechselbeziehungen

Die zentralen Strukturelemente der Nervenfasern, die Achsenzylinder, sind langgestreckte Fortsätze von Nervenzellen, die z. B. als "multipolare" Zellen im Rückenmark (vorderes Horn) oder als "pseudounipolare" Zellen in den sensiblen Ganglien der hinteren Rückenmarkswurzel liegen. In der Peripherie sind die Nervenfasern je nach ihrer Aufgabe mit bestimmten Erfolgsorganen (Effektoren) wie z. B. Muskelfasern, Drüsen oder mit sensiblen Rezeptoren verknüpft (siehe 3. Abb.). Wenn auch die Nervenfasern über einen gewissen unabhängigen Lokalmetabolismus zu verfügen scheint (56/84), sind für den Erhalt ihrer Struktur und Funktion diese zentralen und peripheren Verbindungen entscheidend.



Schema eines motorischen Neurons. – Dargestellt ist eine multipolare Nervenzelle aus dem Rückenmark mit ihren Dendriten und dem als markhaltige Nervenfaser in die Peripherie ziehenden Neuriten. Die Nervenfaser teilt sich mehrfach und versorgt eine größere Zahl von Muskelfasern. Die Längendimension ist stark verkürzt. Bei dem dargestellten Faserdurchmesser würde der Abstand der RANVIERschen Schnürringe 20–30 cm, die gesamte Länge des Neuriten viele Meter betragen müssen

3. Abb. (nach H. LULLIES, D. TRINCKER)

Werden die periphere Nervenfaser durchtrennt und damit der Achsenzylinder von seiner Verbindung zum "trophischen Zentrum" (17), der Nervenzelle abgeschnitten, so wird der ansonsten rege Stoffaustausch zwischen Zelleib (Perikaryon) und Fortsatz (Axon) unterbunden: die intra-axonalen molekularen Transportströme (56/87) in proximo-distaler und auch umgekehrter Richtung (108) erliegen, die Nervenfaser distal der Unterbrechungsstelle fällt unweigerlich dem Zerfall anheim. Die wechselseitige Bedeutung einer unversehrten Koppelung zwischen Nervenfaser und Erfolgsorgan (Effektor) geht daraus hervor, daß Fasern, die keinen Anschluß an einen peripheren Effektor finden konnten, in ihrem Wachstum sistieren oder sich ganz zurückbilden (105/106/17) und - dies wird am Beispiel der Muskelfasern besonders deutlich - auch die Effektoren Zeichen von Atrophie und Strukturzerfall erkennen lassen, wenn ein funktionierender Kontakt zu der Nervenfaser nicht mehr besteht (16/40).

1.2.3 Funktion

Der eingangs dieses Abschnitts angestellte Vergleich zwischen Nervenfaser und Zündschnur ist hinsichtlich der Funktion der Nervenfaser allerdings nur noch cum grano salis zutreffend. So wie die Zündschnur einen auslösenden Energieimpuls durch Abbrennen über ihre ganze Länge auf die explosive Ladung überträgt, hat die von einem Reiz erregte Nervenfaser die Aufgabe, elektrische Impulse von stets gleicher Amplitude, die sog. Aktionspotentiale, mit einer bestimmten Frequenz und Geschwindigkeit zwischen Nervenzellen und Erfolgsorganen zu vermitteln (88/66/65).

Dabei hängt die Geschwindigkeit, mit der diese Aktionspotentiale von der Nervenfaser fortgeleitet werden, vom Durchmesser des Axons, der Dicke der Myelinscheide und der Internodallänge ab (60/90/89/105/75).

Da sich der gesamte periphere Nerv aus sehr vielen Nervenfasern zusammensetzt und viele Fasern gleichzeitig durch einen Reiz erregt sein und Aktionspotentiale fortleiten können, ist das elek-

trische Potential, das vom peripheren Nerven insgesamt abgegriffen werden kann, zusammengesetzt aus vielen, stets gleichamplitudigen Einzelfaser-Aktionspotentialen (87/88/26/92/75). Dieses zusammengesetzte Aktionspotential des ganzen Nerven wird auch als Summenaktionspotential bezeichnet (65/66/32/75). Die Stärke oder Amplitude des Summenaktionspotentials (SAP) hängt ausschließlich von der Anzahl der Einzelfaser-Aktionspotentiale ab, die zum Zustandekommen des SAP beitragen.

Wie man aus der Tabelle 1 entnehmen kann, setzt sich der gesamte Nerv aus Gruppen von verschieden schnell leitenden Nervenfasern zusammen. Damit wird das SAP des ganzen Nerven, das in der Nähe seines Entstehungsortes noch als ein einheitlicher Potentialberg erscheint, infolge der unterschiedlichen Geschwindigkeit, mit der die einzelnen Fasergruppen ihre SAP fortleiten, mit zunehmender Entfernung vom Ursprung in mehrere, immer weiter auseinanderweichende Gipfel dispergiert (65/66/92/75).

Tabelle 1

Faserart	A_α	A_β	A_γ	A_δ	B	C
Funktion	afferent (Muskelspindel) efferent (phas. Motorik)	afferent Berührungsrezeptoren Haut	efferent intrafusale Nervenfasern	afferent Wärme, Kälte Schmerz, Haut	Sympathicus-praeganglionär vegetativ	Sympathicus-postganglionär meist efferent auch afferente (Schmerz)
Durchmesser in μ	10–20	7–15	4–8	2,5–5	3	0,3–1,3
Bauprinzip	markhaltig					marklos
Leitungsgeschwindigkeit m/sec	60–120	40–90	30–45	5–25	3–15	0,6–2,3

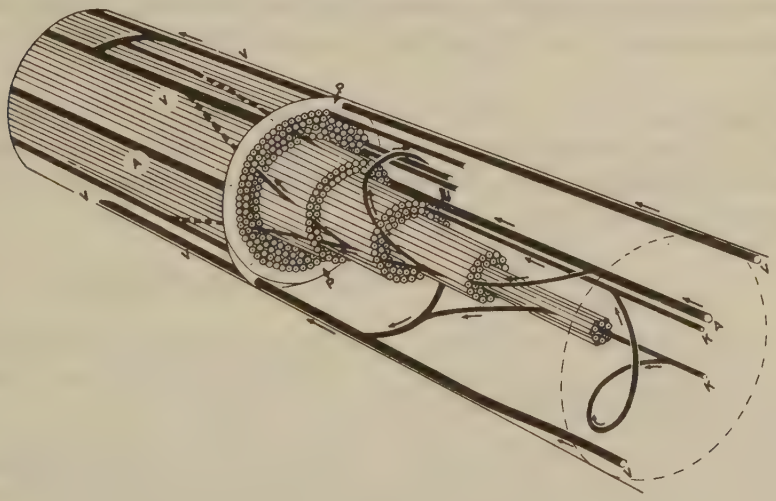
(nach R. STÄMPFLI)

1.3 Die Blutversorgung des Nerven (56/60/85/86)

Mit Blut wird der periphere Nerv über ein komplexes Gefäßsystem versorgt, das sich aus zwei integrierten, aber voneinander doch unabhängigen Teilsystemen zusammensetzt:

Das äußere System liegt im Epineurium und überzieht den ganzen Nerven mit einem dichten Geflecht von überwiegend längsorientierten, ausgiebig kommunizierenden kleinsten Arterien. Gespeist wird dieses oberflächliche epineurale Gefäßnetz von nutritorischen Arterien (56/60) die, eingebettet in einem hauchdünnen, bindegewebigen Häutchen, dem Mesoneurium (85), in großer Zahl abschnittsweise an die Segmente des peripheren Nerven herantreten und sich gabelförmig in einen aszendierenden und deszendierenden Ast aufteilen.

Dieser epineurale interfaszikuläre Gefäßplexus (BLUNT) steht über den sog. perineural-extrafaszikulären, ebenfalls noch zum äußeren System zu zählenden Gefäßplexus, der die äußeren Hüllschichten der Faszikel wie ein engmaschiger Strumpf überzieht, in enger Verbindung mit dem inneren, dem sog. intrafaszikulären System (siehe 4. Abb.).



4. Abb. Schematische Darstellung der intrafaszikulären Mikroangioarchitektonik

A = Arteriole P = Perineurium
K = Kapillare V = Venule
(nach G. LUNDBORG; P.I: BRÅNEMARK)

Dieses innere System besteht aus einem Geflecht von Kapillarschlingen, die das endoneurale Hüllgewebe der Nervenfasern in steilen Schraubengängen durchziehen und untereinander ausgiebig anastomosieren.

Insgesamt scheint die Gefäßversorgung der Nerven nach heutigen Erkenntnissen so redundant zu sein, daß nach Zerstörung eines längeren Abschnitts des epineuralen Gefäßplexus (z. B. durch chirurgische Mobilisation) die Blutversorgung des Nerven durch das innere System sichergestellt ist und, umgekehrt, das äußere System die Durchblutung des Nerven noch gewährleistet, wenn der intrafaszikuläre Blutkreislauf unterbrochen ist (z. B. nach Durchschneidung des Nerven).

Dennoch toleriert der Nerv eine Beeinträchtigung seiner Durchblutung nicht in unbegrenztem Umfang: so weist SMITH darauf hin, daß nach chirurgischer Mobilisation eines Nerven über eine Strekke von 6 - 8 cm das innere System die Versorgung nicht mehr gewährleisten kann und mit ischämischen Läsionen gerechnet werden muß.

Die Bedeutung einer intakten Blutversorgung für die Funktionsfähigkeit des Nerven geht auch daraus hervor, daß bei kompletter Ischämie innerhalb von einer halben Stunde bei 25° C jede Nervenleitung aufhört (56/11).

2. Der verletzte Nerv

2.1 Nomenklatur der Läsionen

Wird der periphere Nerv verletzt, so gehen die distalen Anteile der durchtrennten Fasern zugrunde, ein Vorgang, den man im Bereich der Läsionsstelle als traumatische Degeneration (17), distal der Läsionsstelle als Waller'sche Degeneration bezeichnet.

Solche Verletzungen können z. B. im Experiment durch mechanische Manipulationen wie Durchschneidung oder Quetschung gesetzt werden oder mit Hilfe von thermischen Eingriffen wie Hitzekoagu-

lation oder Vereisung erfolgen.

Unabhängig von den Verletzungsmethoden unterscheidet man prinzipiell "traumatische Läsionen in Kontinuität" von "traumatischen Läsionen mit kompletter Durchtrennung des Nerven" (SEDDON). Bei ersterer werden nur die Nervenfasern so alteriert, daß sie zerfallen, während die fibrösen Hüllstrukturen im Läsionsbereich erhalten bleiben (Axonotmesis, COHEN). Bei letzterer werden sowohl die Nervenfasern als auch ihre Hüllen, also der ganze Nervenstamm, durchtrennt (Neurotmesis, COHEN).

Nach einer Nervendurchschneidung, die zur Neurotmesis führt, wird der Stamm des Nerven in einen Anteil oberhalb der Durchtrennungsstelle, dem proximalen Stumpf, und in einen Anteil unterhalb der Durchtrennungsstelle, den distalen Stumpf, zerschnitten. Die Begriffe "proximaler" und "distaler Stumpf" werden auch bei traumatischen Läsionen in Kontinuität mit Axonotmesis z. B. nach Quetschung oder Vereisung angewandt, obwohl in diesen Fällen die (wenn auch nur fibröse) Kontinuität des Nerven gewahrt bleibt.

2.2 Hüllgewebe und Gefäße des Nerven nach Verletzung

2.2.1 Quetschung und Vereisung

Nach dosierter Quetschung bleiben in der Regel auch im Läsionsbereich das Endoneurium (bzw. das Gefäßmuster im Endoneurium) und, was für die Konservierung der faszikulären Organisation des Nerven besonders wichtig ist, das Perineurium erhalten (59/17/56/83). Nach Aufhören der Kompression kann das kurzfristig verdrängte Axon-Markscheidengewebe innerhalb seiner alten Bahnen in die Quetschungszone zurückfließen und alle nun folgenden degenerativen und regenerativen Prozesse des Nervenfasergewebes können sich innerhalb der alten konservierten Hüllschichten abspielen (83/56). Wenn es auch in der Quetschungszone selbst an einigen Gefäßen zur Zerreißung oder in den kleinsten Gefäßen zur Bildung

von Thromben kommen kann, stehen ischämische Effekte nicht zu befürchten, da das räumliche Gefüge der Gefäßversorgung in seinen Grundzügen auch im Quetschungsbereich erhalten bleibt und die üppige Kollateralversorgung des Nerven die ausreichende Durchblutung der Läsionszone gewährleistet (56/67).

Hinsichtlich einer Kälteläsion der Nerven ist zu bemerken, daß bei rascher Abkühlung auf mehr als - 40° C auftretende extra- und intrazelluläre Kristallisationsvorgänge, die bei Kristallbildung auftretenden zytotoxischen Elektrolytkonzentrationen (97), sowie eine Beeinträchtigung der Puffersysteme mit nachfolgender pH-Verschiebung und Proteindenaturierung, die Ruptur aller unmittelbar betroffenen Zellen (Schwann'sche Zellen, Fibroblasten) herbeiführen (Heterogene und homogene Nukleation, GOTTSCHALK et alteri) und die Degeneration der Nervenfaser verursachen (13/97/24/48).Dennoch bleiben auch nach intensiver Vereisung die Integrität der bindegewebigen Leitstrukturen (Endo-, Peri- und Epineurium) und damit die Faszikelarchitektur des Nerven gewahrt (24).

Am Gefäßapparat des von der Vereisung erfaßten Nervenabschnitts machen sich Zirkulationsstörungen im Sinne von Rhexisblutungen (36) und Diapedesisblutungen als Ausdruck einer vaskulären Stase (13/4) und Thrombenbildung durch kältebedingte Aktivierung des Gerinnungssystems (43) bemerkbar.

Insoweit sind über die vereisungsbedingten Schäden an den Nervenfasern hinaus auch ischämische Schäden zu erwarten (24), wiewohl BIELSCHOWSKY und VALENTIN darauf hinweisen, daß nach wenigen Tagen die Durchblutungsverhältnisse durch eine üppige Gefäßeinsprossung wieder normalisiert werden.

2.2.2 Durchschneidung

Nach vollständiger Durchtrennung des Nerven werden Endo-, Peri- und Epineurium unterbrochen, zwischen die Schnittflächen des proximalen und distalen Stumpfes drängen sich Extravasate und Gewebstrümmer, die im Zuge einer räumlich völlig ungeordnet ab-

laufenden Fibroblasten- und Endothelwucherung allmählich zu einem faserreichen, beide Nervenstümpfe miteinander verkittenden Granulations- bzw. Narbengewebe bindegewebig organisiert werden (17/105/56). Auch die "endoneurale Gefäßarchitektonik" (KRÜCKE) wird durch die Zerschneidung des Nerven unmittelbar im Läsionsbereich zerstört, die außerhalb der Verletzungszone erhaltenen intrafaszikulär-endoneuralen Gefäßstraßen beider Nervenstümpfe aber werden durch den anarchisch wuchernden Gefäßapparat des Granulationsgewebes im Verlaufe von einigen Tagen wieder miteinander verbunden. Damit ist die auf den Läsionsbezirk beschränkte Störung der intrafaszikulären Zirkulation wieder beseitigt (56).

2.3 Histologie und Physiologie der verletzten Nervenfaser

2.3.1 Degeneration

Werden Hüllgewebe und Gefäßapparat des Nerven durch ein umschriebenes Trauma im wesentlichen nur im lädierten Abschnitt stärker alteriert, ist dagegen der Schaden, den die nervöse Substanz erleidet, weitreichender:
Nicht nur im Verletzungsbereich selbst und im Verlaufe eines wenige Millimeter kurzen, auf den proximalen Stumpf übergreifenden Abschnitts gehen die Nervenfasern im Sinne einer traumatischen Degeneration zugrunde, sondern sie werden auch in ihrem ganzen Verlauf unterhalb der Läsionsstelle von Veränderungen betroffen, die man als Waller'sche Degeneration bezeichnet. Zwischen den angesprochenen Degenerationsformen bestehen keine prinzipiellen Unterschiede, ausgenommen der, daß die traumatische Denegeration wesentlich rascher abläuft als die Waller'sche (17).

Feingeweblich beginnt die Degeneration mit einer varikösen Verformung der Umrisse der Achsenzylinder (17/61), die im Verlaufe einer kurzen Zeitspanne nach der Verletzung dann rasch granulär - vakuolig desintegriert werden und in kurze Fragmente zerbröckeln (17/61/69). Kurz vor den ersten Veränderungen am Achsenzylinder beginnt der Zerfall der Markscheide mit einer Retraktion

von den Ranvier'schen Schnürringen (61/40). Es entstehen in kurzer Zeit mehr oder weniger lange Marksegmente, die sich immer deutlicher verkürzen, bis sie sich im Verlaufe von etwa einer Woche zu elliptisch geformten Kugeln und kleinen Markballen abgerundet haben, in deren Innerem die Achsenzylinderfragmente eingeschlossen liegen (17/60/105).

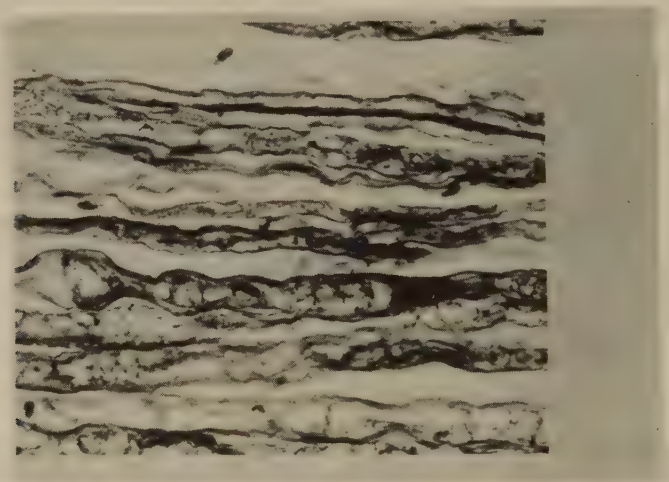


Bild 1 BODIAN, rechter Nervus ischiadicus einer Ratte, 5 Tage nach Fadenquetschung, Vergrößerung 320fach

Markballen und Axontrümmer werden dann durch enzymatische Verdauung (60) allmählich aufgelöst und schließlich ganz resorbiert, ein Vorgang, der sich bei einfachen Säugetieren über etwa 3 - 4 Wochen hinzieht und von den Schwann'schen Zellen besorgt wird (71/60/56/70).

Mit dem einsetzenden Abbau der Nervenfasern verbunden ist der allmähliche Verlust von deren Erregbarkeit und Leitfähigkeit (47/28/90/61). Nach LEHMANN (1960) scheint dabei der granulärvakuolige Zerfall der Achsenzylinder am engsten korreliert zu sein mit dem Erlöschen ihrer Fähigkeit, erregt werden und Aktionspotentiale fortleiten zu können, wobei die funktionelle und die histologische Degeneration nicht gesetzmäßig in proximo-distaler

Richtung fortschreitet, sondern zufällig und willkürlich verstreut an den verschiedensten Stellen des distalen Stumpfes einsetzt (61/28), und zwar zuerst an den dicksten markhaltigen und zuletzt erst an den dünnen marklosen Fasern (61).

2.3.2 Regeneration

Noch lange bevor Markscheiden- und Axontrümmer endgültig abgeräumt worden sind, werden bereits Veränderungen sichtbar, die den Wiederaufbau des Nervengewebes einleiten:

Bereits 2 - 3 Tage nach der Läsion lassen die Schwann'schen Zellen vorwiegend im diatalen Stumpf, aber auch im läsionsnahen Abschnitt des proximalen Stumpfes (105/40) Zeichen einer Vermehrung erkennen, die nach ca. 25 Tagen ein Blütestadium erreicht (81) und dazu führt, daß der gesamte, vom Endoneurium umschlossene Raum des distalen Stumpfes von Zügen dichtgepackter, aber isolierter (OHMI), langgestreckter Schwann'scher Zellen angefüllt wird. Diese Ketten von Schwann'schen Zellen werden auch als Hanken-Büngner'sche Bänder bezeichnet.

Auch der Läsionsbereich wird von diesen Zellbändern durchwachsen, wobei nach Quetschung und Vereisung, Läsionsarten, die die "innere Topographie des Nerven" (KRÜCKE 1974) im wesentlichen unversehrt lassen, die von proximal (105), stärker aber von distal her in den Läsionsbereich vorwuchernden Schwann'schen Zellen durch die in der Verletzungszone intakt gebliebenen Endoneuralröhren wie auf Schienen zusammengeführt werden (55/81/41). Auch nach Durchschneidung, die die faszikuläre Organisation des Nervenstammes zerstört und zur Bildung von regellos verfilztem Granulationsgewebe zwischen den Stümpfen Anlaß gibt, wuchern die Schwann'schen Zellen von beiden Stumpfschnittflächen her in das die Lücke füllende Narbengewebe ein und ordnen sich, wenn auch infolge der Zerstörung von Endo- und Perineurium im Läsionsbereich eine sichere Führung unterbleibt, zu mehr oder weniger longitudinalen Strängen.

Gleichzeitig mit dem Beginn der Schwannzellvermehrung im distalen Stumpf und im Verletzungsbereich beginnen nach einer Phase der Vorbereitung, die von CAJAL als Phase des "divisorischen Erethismus" bezeichnet wird, von den Enden der proximalen Nervenfaserstümpfe zarte Axoplasmafortsätze auszusprossen (35/95/69/17/105/60). Dabei bildet jede Mutterfaser ein ganzes Bündel solcher Axonsprosse (17/105/56), so daß innerhalb kurzer Zeit nach Läsion eine Heerschar von jungen, neugebildeten Axonen durch die Verletzungszone hindurch in den distalen Stumpf einzuwachsen beginnt (17/105/40). Dabei bedienen sich die Axonsprosse im Sinne des von WEISS postulierten Kontaktführungsprinzips aller zellulären und fibrillären Elemente, mit denen sie auf ihrem Vormarsch in den distalen Stumpf in Berührung kommen, als Führungsschienen (59).

Nach Läsionen, bei denen proximaler und distaler Stumpf in einer idealen Anastomose verbunden bleiben (z. B. nach dosierter Quetschung oder Vereisung),sprossen die Axone innerhalb der konservierten, ursprünglichen Faserbahnen aus, so daß die Masse der Mutteraxone über die ausknospenden Jungaxone wieder Anschluß an diejenigen Faserbahnen des distalen Stumpfes bekommen, mit denen sie ursprünglich bereits verbunden waren. Da dabei das ursprüngliche Querschnittsmuster des Nerven bis auf das Auftreten von gebündelten Regeneratxonen unverändert bleibt, sprach HILLER auch von "isomorpher Neurotisation".

Nach Durchschneidung des Nervenstammes aber schiebt sich auch dann, wenn posttraumatisch die Stümpfe durch feinste chirurgische Nähte zusammengeheftet worden sind, ein chaotisch wucherndes Granulationsgewebe zwischen die Schnittflächen. Die Axonsprosse treffen daher in der Verletzungszone auf ein verfilztes Geflecht von Fibroblasten, Endothelzellen, Fibrinfäden und Kollagenfibrillen, in dem sich ein Teil der jungen Fasern völlig verliert und durch z. B. retrogrades Wachstum keinen Anschluß mehr an den distalen Stumpf erreicht, die Masse der Axone aber, durch den Wirrwarr von Strukturen fehlgeleitet, gleichermaßen erst auf Umwegen und in völlig ungeordneter Weise dem distalen Stumpf zustrebt (17/105/60). Dieses Gespinst aus Elementen des Granulationsgewebes und Jungaxonen wird auch als Neurom bezeichnet (56).

Unter solchen Bedingungen werden die meisten Mutteraxone über ihre fehlgeleiteten Axonsprosse wahllos mit beliebigen Faserbahnen des distalen Stumpfes verknüpft, so daß die ursprüngliche Ordnung des Nervenquerschnitts nie mehr erreicht werden kann (56/40/30). HILLER brachte dies mit dem Begriff "heteromorphe Neurotisation" zum Ausdruck.

Wenn die Axonsprosse dann nach einer gewissen Latenszeit (scar delay, CAJAL), deren Dauer u. a. von der Verletzungsart bestimmt wird (17/105/40), den distalen Stumpf erreicht haben, so wachsen sie in die von Hanken-Büngner'schen Zellbändern durchzogenen Endoneuralröhren ein (Neurotisation des distalen Stumpfes) und streben, diese Zellbänder als Leitschienen benützend, mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von ca. 2 - 4 mm pro Tag (17/105/40/46) den peripheren Erfolgsorganen (Rezeptoren, Muskelfasern) zu.

Dabei liegen wegen der Überschußproduktion durch die Mutteraxone des proximalen Stumpfes immer mehrere Jungaxone zu einer "Regenerationsgruppe" (SCHRÖDER, 1968) zusammengefaßt in einer Endoneuralröhre, so daß der gesamte distale Stumpf während dieser Phase eine Menge von jungen sprossenden Fasern enthält, die die Faseranzahl im proximalen Stumpf um ein Vielfaches übertrifft. Der biologische Sinn dieser Hyperneurotisation (80/81) des distalen Stumpfes liegt vermutlich darin, daß sich so die Wahrscheinlichkeit erhöht, daß wenigstens einer der Axonsprosse aus einer Regenerationsgruppe erfolgreich eine Verbindung mit den peripheren Erfolgsorganen wiederherstellt (105/56). Ist dieser Fall eingetreten, so wird die "erfolgreiche" Jungfaser vor allen anderen Fasern der Regenerationsgruppe bevorzugt: Während die "erfolglosen" Fasern im Laufe von mehreren Wochen und Monaten verkümmern und schließlich abgebaut werden (17/105/106), nehmen die Fasern, die erfolgreich Anschluß an ein peripheres Erfolgsorgan gewonnen haben, allmählich an Umfang zu (17/105/106/60/69/30) und werden in einem proximo-distal fortschreitenden Prozeß (78/40) von den Schwann'schen Zellen wieder mit allmählich dikker werdenden Markscheiden versehen (41/56/60).

Selbst unter günstigsten Regenerationsbedingungen aber, wie sie nach dosierter Quetschung oder Durchfrierung gegeben sind, erreichen die regenerierten Nervenfasern nicht mehr ganz ihr ursprüngliches Axonkaliber und ihre ursprüngliche Markscheidendikke (56/40/81). Mit der Neurotisation des distalen Stumpfes und der fortschreitenden Reifung der regenerierten Nervenfasern vermag der Nerv in zunehmendem Maße wieder seinen physiologischen Aufgaben gerecht zu werden. Die Erregbarkeit der Nervenfasern und die Geschwindigkeit, mit der die regenerierten Nervenfasern Aktionspotentiale fortzuleiten vermögen, nehmen mit wachsendem Axonkaliber und fortschreitender Ausreifung der neu gebildeten Markscheiden zu (28/46/12/21), wenn auch regenerierte Nervenfasern die Impulsleitgeschwindigkeit normaler Fasern nie mehr ganz erreichen (89/90/28/57).

Dies hängt vermutlich mit der bereits angesprochenen Tatsache zusammen, daß Axonkaliber und insbesondere die Markscheidendikke regenerierter Nervenfasern im Vergleich zur gesunden Faser stets zurückbleiben.

Ferner wächst im Verlaufe der Regeneration wieder die Amplitude des Summenaktionspotentials des ganzen Nerven, was erklärlich ist,wenn man bedenkt, daß im Laufe der Regeneration Anzahl und Kaliber der Nervenfasern zunehmen und sich nach RUCH und PATTON in der Amplitude des SAP Anzahl und Größe der erregten Nervenfasern widerspiegeln. Aber auch bezüglich dieses Parameters gilt, daß Normalwerte gesunder Nerven auch nach langer Regenerationszeit und unter günstigsten Bedingungen bei weitem nicht mehr erreicht werden (46).

2.3.3 Die funktionelle Restitution nach Nervenverletzung

Die Zerstörung der Nervenfasern nach Läsion des Nervenstammes unterbricht die Impulsleitung und führt zur funktionellen Entkoppelung von Zelleib (Soma oder Perikaryon) und peripheren Erfolgsorganen.

Wird davon z. B. ein Extremitätennerv, des Nervus ischiadicus, betroffen, so sind alle sensiblen, motorischen und vegetativen Faserbahnen blockiert:

Grober Druck, Temperatur- und Schmerzreize werden nicht mehr wahrgenommen, die feineren Sinne für Vibration, Tasten, Berührungen, Gelenkstellungen im Raum und Muskelspannung fallen aus, da die peripheren Rezeptoren die empfangenen Reize nicht mehr den zentralen Schaltstellen signalisieren können. Die Unterbrechung der vegetativen Fasern führt insbesondere an belasteten Hautflächen zu trophischen Ulcera und zu Gefäßveränderungen (56). Der Untergang der motorischen Fasern hat zur Folge, daß alle Muskeln, die von distal der Unterbrechungsstelle liegenden Nervenanteilen versorgt werden, ausfallen und Extremitätenbewegungen, die mit Hilfe dieser Muskeln normalerweise ausgeführt werden, infolge der Muskellähmung (Parese) nicht mehr möglich sind. Damit entfällt auch der durchblutungsfördernde Effekt der Muskeltätigkeit.

Bleibt die Struktur der sensiblen Rezeptoren auch nach Denervierung weitgehend erhalten (56/105), so macht sich die Innervationsstörung an der Muskulatur in einer Atrophie der Muskelfasern (neurogene Muskelatrophie) bemerkbar (56/27), die umso mehr fortschreitet, je länger der Zustand der Denervierung anhält (105/27/40). Mit der Reneurotisation des distalen Stumpfes und der Ankunft der jungen Nervenfasern in der Muskulatur werden die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Reinnervation geschaffen:

Haben die jungen Axone einmal die Muskeln erreicht, so benötigen sie für ihre Ausbreitung in ihnen und das Knüpfen von funktionierenden Endkontakten (über Endplatten, synaptische Strukturen, über die Nervenfasern ihre elektrischen Impulse auf die Muskelfasern übertragen und diese zur Kontraktion veranlassen) noch einmal einen Zeitraum von maximal 10 Tagen (40). Erst danach können die betroffenen Muskeln wieder über die Faser aktiv werden. Ebenso wie die Muskulatur durch Reneurotisation wieder Funktionsfähigkeit erlangt, werden auch die sensiblen Rezeptoren durch die einsprossenden Nervenfasern reaktiviert und die Versorgung der Gewebe mit vegetativen Fasern wiederhergestellt (56/40).

Die Geschwindigkeit, mit der die Gebrauchsfähigkeit der Endorgane restauriert wird, wie auch die Qualität dieses Restaurationsprozesses werden nicht nur von der Entfernung zwischen Läsion und den Effektoren, also der Strecke bestimmt, die die regenerierenden Nervenfasern im distalen Stumpf zurücklegen müssen (40), sondern hängen auch wesentlich von der Art der Läsion ab:

Nach umschriebener Quetschung des Nervenstammes werden im Sinne der nachfolgenden isomorphen Reneurotisation sensible und motorische Leistungen innerhalb kurzer Zeit und in vollem Umfang wieder erreicht (17/105/40/85). Wurde ein längerer Abschnitt des Nerven gequetscht, so dauert die funktionelle Remission schon länger, wird aber immer noch früher erreicht als nach Durchschneidung (40).

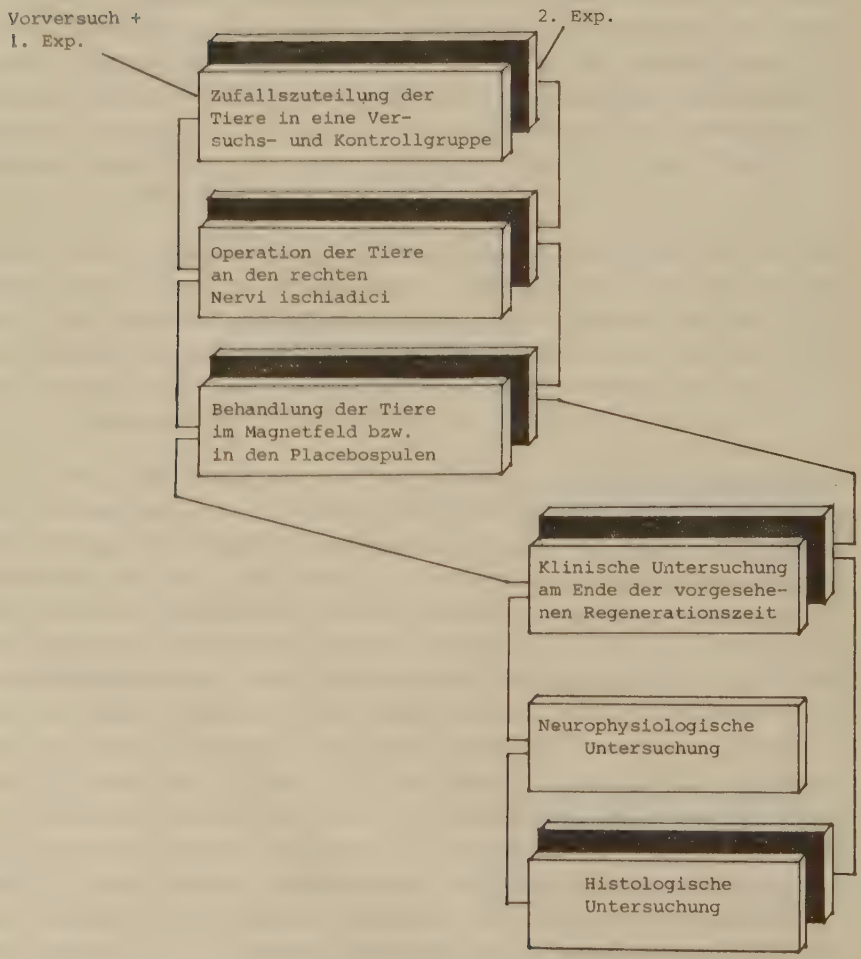
Nach Durchschneidung wird die Funktionsfähigkeit der peripheren Erfolgsorgane mit deutlicher zeitlicher Verzögerung und auch nur in einer Qualität wiederhergestellt, die in vielen Fällen an Differenziertheit und Feinheit zu wünschen übrig läßt, selbst wenn die Stümpfe nach dem Trauma durch feinste chirurgische Nähte wieder zusammengeheftet worden waren (105/56/2).

Dies hängt zum einen mit der Behinderung der Axonsprossung durch das Narbengewebe im Verletzungsbereich und der damit verbundenen zeitlichen Verzögerung der Reneurotisation des distalen Stumpfes zusammen (17/105). Zum anderen spielt auch die Tatsache eine Rolle, daß die ursprünglich streng geordnete und komplex aufgebaute Zuordnung zwischen zentralen Nervenzellen und peripheren Erfolgsorganen durch eine heteromorphe Neurotisation nur in einer gröberen und plumperen Form, also nur noch näherungsweise, reproduziert werden kann (56/30). Dies findet seine morphologische Entsprechung darin, daß das ursprünglich bimodale Faserspektrum im regenerierten Nerven durch ein unimodales, also weniger differenziertes ersetzt ist (56/40). Zusammenfassend kann man sagen, daß die unbehinderte Aussprossung der Fasern zu den peripheren Erfolgsorganen, ihre ungestörte Reifung, sowie die Bewahrung der faszikulären Ordnung, respektive des bimodalen Kaliberspektrums im distalen Stumpf, Vorbedingungen für eine befriedigende

anatomische und funktionelle Remission darstellen.

Nach Läsionen wie Quetschung und Vereisung des Nerven sind diese Bedingungen weitgehend erfüllt.

Synopsis des Versuchsablaufes



C. Methodik

1. Operationen und Läsionsmethoden

1.1 Auswahl und Einteilung der Tiere für das Experiment

Alle Versuche wurden an männlichen Albinoratten vom Stamm Wistar durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Operation etwa das gleiche Alter bzw. das gleiche Gewicht aufwiesen.

Die Aufteilung der Tiere in eine Versuchsgruppe und eine Kontrollgruppe erfolgte nach dem Zufallsprinzip unter Verwendung einer Zufallszahlen-Tabelle (25).

Wegen der Langwierigkeit der präparatorischen und ableitungstechnischen Manipulationen im Verlauf der weiteren Versuchsabschnitte war es unmöglich, alle Tiere an einem einzigen Tag zu operieren. So teilte ich bei allen Experimenten Versuchs- bzw. Kontrollgruppe noch einmal in kleinere, aus Versuchs- und Kontrolltieren gemischte Untergruppen auf, deren Umfang sich nach der Zahl von Tieren richten mußte, die ich im zeitaufwendigsten Abschnitt des weiteren Versuchsablaufes (neurophys. Untersuchung) gerade noch an einem Tag innerhalb einer angemessenen Zeitspanne bewältigen konnte.

Die in Untergruppen zusammengefaßten Versuchs- bzw. Kontrolltiere eines Experiments habe ich an unmittelbar aufeinanderfolgenden Tagen der Reihe nach operiert und die auf diese Weise einmal festgelegte Reihenfolge bei allen weiteren, der Operation folgenden experimentellen Schritten streng eingehalten.

1.2 Narkose und Vorbereitung der Tiere auf die Operation

Zur Betäubung der Tiere habe ich im Vorversuch eine gemischte Narkose (Äther-Inhalation und Ketanest-Intraperitonealinjektion) angewandt, die sich aber insofern als nicht günstig erwies, als manche Tiere vermutlich wegen Reizung der Bronchialschleimhaut

durch Äther intra operationem stark verschleimten und zu ersticken drohten. Deswegen habe ich in allen weiteren Experimenten als Narkosemittel nur noch ausschließlich Ketanest in einer Dosierung von 100 mg pro kg Körpergewicht verwendet.

Nach intraperitonealer Injektion waren die Tiere etwa 15 Minuten später soweit betäubt, daß ich sie nach großzügiger Rasur des Operationsgebietes ohne Schwierigkeiten auf dem Operationsbrett fixieren konnte.

Den Abschluß meiner Vorbereitungen bildete die gründliche Desinfektion des Operationsfeldes mit einem gefärbten Antiseptikum (KODAN).

1.3 Operation der Tiere

1.3.1 Darstellung des Operationssitus (38)

Für die artefizielle Läsion hatte ich bei jedem Tier in allen Versuchen den Nervus ischiadicus des rechten Hinterbeines vorgesehen. Den Hautschnitt, zu dessen Linienführung ich mich an dem palpatorisch leicht zu bestimmenden proximalen Femurkopf und dem Femurschaft orientierte, führte ich, beginnend in der dorsalen Medianlinie, über die rechte Glutaealregion, hinter dem rechten Hüftgelenk und dem Trochanter major vorbei, entlang einer zum Femurschaft vielleicht 1 cm entfernten und parallelen Linie, und ließ ihn kurz oberhalb des Poplitealbezirks enden.

Nachdem ich die Randzonen des Hautschnitts etwas von der Muskelfaszie abgesetzt und die Faszienhüllen der Musculi glutaeus maximus et biceps femoris durchtrennt hatte, habe ich zunächst, das Messer zum Femurschaft und kurz unterhalb des proximalen Femurkopfes führend, den Musculus biceps femoris entlang einer relativ kurzen Strecke bis auf die Faszie an seiner Unterseite scharf durchtrennt. (Da an dieser Stelle in der Regel keine größeren Gefäße verlaufen, ist dieses Vorgehen ohne stärkere Blutungen auszulösen möglich.) In der Regel lag bei diesem Vorgehen der Schnitt durch den Muskel so günstig, daß man den Stamm des

Nervus ischiadicus, der durch lockere Bindegewebszüge in die Faszie an der Rückfläche des Musculus biceps femoris eingewoben ist, ohne Schwierigkeiten durch die letzten noch nicht durchtrennten Schleier aus Faszien- und Bindegewebe hindurchschimmern sehen konnte.

Unter Kontrolle durch das Operationsmikroskop habe ich (Vergrößerung 6 - 10fach) die letzten Gewebeschichten über dem Nervenstamm vorsichtig durchtrennt und den Schnitt durch den Musculus biceps femoris vorsichtig nach oben bis etwa zum Unterrand des Musculus glutaeus maximus und nach unten bis oberhalb der Fossa poplitea unter Schonung der an dieser Stelle durch den Muskel ziehenden Äste aus den Arteria et Vena superiores musculares erweitert.

Mit zu Wundhaltern aufgebogenen Sicherheitsnadeln habe ich anschließend die Wundränder so aufgespreizt und fixiert, daß ich den Nervus ischiadicus von der Stelle, wo er nach Abgabe eines Astes für die Oberschenkelbeuger am Unterrand des ihn deckenden Musculus glutaeus medius auftaucht, bis zu der Stelle, wo er sich nach Abgabe eines Ramus articularis genus deutlicher sichtbar in einen peronealen und tibialen Anteil aufteilt, einsehen konnte. Auf diese Weise hatte ich mir für alle weiteren Manipulationen am proximalen Stamm des Nervus ischiadicus ein übersichtliches Operationsfeld geschaffen.

Der nächste Schritt bestand nun darin, den proximalen Abschnitt des Nervus ischiadicus unter Kontrolle durch das Operationsmikroskop bei 10 - 16facher Vergrößerung und mit Hilfe zweier spitzer mikrochirurgischer Pinzetten soweit aus seinen bindegewebigen Verflechtungen mit den benachbarten Fasziengeweben herauszulösen, daß er spannungsfrei und nur noch mit dem Fasziengewebe der unter ihm liegenden Muskulatur verflochten, in einem Muskelbett lag, dessen Boden durch die schräg unter dem Nervus ischiadicus hindurchziehenden Musculi senimembranosus et caudofemoralis (38) gebildet und das zum Femurschaft hin von der die Femurrückfläche polsternden Adduktorenmuskulatur distal und den oberflächlich gelegenen inneren Hüftmuskeln proximal abgegrenzt wird.

Sobald die Präparation nun soweit gediehen war, habe ich den Tieren nocheinmal ca. 10 mg Ketanest in die Bauchhöhle injiziert. Durch diese Maßnahme wollte ich die Tiere für alle folgenden, in der Quetschung des Nervus ischiadicus gipfelnden Manipulationen möglichst tief analgesieren.

Um die Quetschungsstelle exakt zu bestimmen, bin ich folgendermaßen vorgegangen:

An einem einigermaßen sicher reproduzierbaren, in unmittelbarer Nachbarschaft zum proximalen Abschnitt des Nervus ischiadicus gelegenen anatomischen Bezugspunkt habe ich eine Injektionskanüle plaziert, durch deren Bohrung ich einen mit Markierungen versehenen dünnen Faden gezogen hatte. Als Bezugspunkt diente mir dabei ein spitzwinklig dreieckiger Bezirk neben dem Stamm des Nervus ischiadicus, kurz unterhalb des Abgangs eines Astes für die Oberschenkelbeuger und hinter dem proximalen Ende des Femurkopfes. Dieser Bezirk wird kranial begrenzt vom Unterrand des zur Trochanterspitze ziehenden Musculus glutaeus medius, kaudal vom kranialen Rand des Musculus adductor brevis, der sich der Rückfläche des Femurschaftes eng anschmiegt, zur Seite vom Stamm des Nervus ischiadicus selbst und wird von einem mit Gefäßen durchsetzten Fettgewebspfropf ausgefüllt, der den teilweise unter ihm liegenden Musculus quadratus femoris und einen Teil der inneren Hüftmuskeln überdeckt.

Der Quetschungsort wurde nun mit Hilfe des straff neben dem Nervenbündel ausgestreckten Meßfadens so bestimmt und auf dem Bindegewebsstrumpf des Nervus ischiadicus mit Tinte markiert, daß er ca. 0,8 cm unterhalb des Bezugspunktes und oberhalb der deutlich sichtbaren Aufteilung des Nervenstammes in den peronealen und tibialen Anteil und noch oberhalb des in diesem Bereich vom peronealen Anteil abzweigenden Ramus articularis genus zu liegen kam.

1.3.2 Quetschung im Vorversuch

Zur Quetschung selbst habe ich im Vorversuch zunächst den Nerven etwa im Bereich seiner retrofemoralen Verlaufsstrecke vollständig aus seinen bindegewebigen Verflechtungen mit der Umgebung gelöst, so daß ich ihn ohne Spannung aus seinem Muskelbett herausheben konnte. Anschließend habe ich an der vorgesehenen Quetschungsstelle unter dem Nervenstamm einen Faden der Stärke 3 - 0 hindurchgezogen, der an einem Ende zu einer kleinen Schlinge geknüpft war.

Den Quetschungsfaden habe ich dann zu einem locker über den Nerven gelegten Grundknoten verschlungen, zwischen der Quetschungsschlinge und der Oberfläche des Nerven zwei kürzere Fadenstücke der Stärke 6 - 0 parallel zur Nervenstraße eingezogen und das zur Schlinge geknüpfte Ende des Quetschungsfadens in die Öse einer Federwaage eingeklinkt.

Danach habe ich mit der rechten Hand das freie Ende des Quetschungsfadens fixiert und die Schlinge über dem Nerven und den auf beiden Seiten neben ihm liegenden Fadenstücken durch Anspannen der Federwaage bis zur 1000p Strichmarke zugezogen. Während des Quetschungsvorganges hatte ich dabei streng darauf geachtet, daß die ausgespannten Enden des Quetschungsfadens, stets lotrecht zum Nervenstrang weisend, eine durchgehende gerade Linie bildeten.

Auf diese Weise erschien mir gesichert, daß der Quetschungsdruck im Bereich der sich zuziehenden Schlinge mit der am Meßstab der Federwaage angezeigten Zugstärke optimal korrelierte und Zerrungsschäden am Nervenstrang nicht zu befürchten waren.

Nachdem ich den Quetschungsfaden für etwas weniger als 5 Sekunden angespannt gehalten hatte, habe ich dann die Federwaage entspannt, beide Stränge des Quetschungsfadens knapp über dem Nerven abgeschnitten, die jeweiligen freien Enden der kürzeren, parallel zum Nervenstamm liegenden Fadenstücke, über denen sich auch die Quetschungsschlinge zusammengezogen hatte, gefaßt und vorsichtig angezogen. Durch den Zug an diesen dünnen Fadenstück-

chen wurde die Quetschungsschlinge, die sich beim Quetschungsvorgang zusammengezogen und im Quetschungsbereich tief in das Nervengewebe eingeschnürt hatte, auf einfache Weise wieder gelöst, ohne daß irgendwelche Manipulationen mit Pinzetten zur Lösung der Schlinge notwendig gewesen wären, die die Gefahr von Zerrungs- und Druckschäden an den Nervenstümpfen mit sich gebracht hätten.

Zur Markierung der Quetschungsstelle habe ich dann einen Faden der Stärke 6 - 0 in das Bindegewebe des Nerven im Quetschungsbereich eingestochen und fest verknotet.

1.3.3 Quetschung im 1. Experiment

Im 1. Experiment habe ich den Nervenstrang ausschließlich im Bereich der Quetschungsstelle mit den schon angesprochenen mikrochirurgischen Pinzetten vorsichtig ganz aus seinen Bindegewebshüllen herausgeschält, ihn in diesem Abschnitt mit einem Nervenhaken angehoben und zwischen die Branchen einer Arterienklemme, die ich knapp unterhalb der Farbmarkierung senkrecht zum Nervenstamm ansetzte, eingelegt.

Der Druck, mit dem ich durch Zusammenpressen der Branchen im folgenden den Nerven quetschte, war insofern maximal, als ich den Zahnstangen-Verschluß, mit dem man die Arterienklemme in drei verschiedenen Positionen fixieren kann, in allen Fällen in der Maximalposition einrasten ließ.

Nachdem ich die Klemme für wenige Sekunden verschlossen gehalten hatte, öffnete ich sie, plazierte den zu einem platten Gewebepaket zusammengepreßten gequetschten Abschnitt des Nerven erneut und diesmal so zwischen die Greifer der Klemme, daß die Branchenebene und die ursprüngliche Quetschungsebene zueinander etwa senkrecht standen. Danach quetschte ich diesen Nervenabschnitt noch einmal in der schon beschriebenen Weise, wobei ich feststellen konnte, daß bei der zweiten Quetschung in den meisten Fällen keine Muskelzuckungen mehr auftraten.

Knapp oberhalb der etwa 2 mm breiten Quetschungsstelle habe ich dann einen Faden der Stärke 6 - 0 ins Epineurium eingestochen und verknotet, um zur Erleichterung für alle folgenden, immer wieder auf den Quetschungsort bezogenen Manipulationen im Rahmen der neurophysiologischen und histologischen Untersuchung der Nerven die Läsionsstelle deutlich zu markieren.

1.3.4 Vereisung im 2. Experiment

1.3.4.1 Technische Voraussetzungen für eine Kryoläsion

Für meine Versuche habe ich einen Kryogenerator von Linde verwendet, der aus einem 10 Liter fassenden Dewar-Behälter mit Hilfe eines Kompressors flüssigen Stickstoff über einen gut flexiblen Metallfaltenschlauch in die Spitze einer stabförmigen Kryosonde fördert. Dieser Kryosonde, die sich nur an ihrer Spitze auf die vorgewählte Temperatur abkühlt, während ihre seitlichen Anteile vakuumisoliert sind, können in ihrer Form dem Verwendungszweck angepaßte und aus gut leitendem Metall bestehende Applikatoren aufgeschraubt werden, die sich durch den engen Kontakt mit der abgekühlten Kryosondenspitze selbst bis auf die an der Kältesonde wirksame Temperatur abkühlen. Nach Eintreten des am Versuchsobjekt erwünschten Kälteeffektes läßt sich über ein eingebautes Heizelement die Sondenspitze bzw. der Applikator rasch erwärmen und mühelos vom Gewebe entfernen.

1.3.4.2 Durchführung der Kryoläsion

Wie im Vorversuch, habe ich den Nervenstamm zwischen dem proximal abzweigenden Oberschenkelbeugerast und dem dünneren distalen Ramus articularis genus vollständig aus seinen bindegewebigen Gleit- und Hüllschichten unter mikroskopischer Sichtkontrolle bis auf das Epineurium freipräpariert. Danach konnte ich den Nervus ischiadicus im Bereich seiner retrofemoralen Verlaufsstrecke ohne große Spannung oder Zugwirkung mit Hilfe eines aus Kupferdraht zurechtgebogenen plattenförmigen Nervenhalters aus

dem Wundbett anheben. Nachdem ich dann den flexiblen Metallfaltenschlauch des Kryogenerators so über den vertikal beweglichen und seitlich schwenkbaren Trägerarm eines OP-Mikroskopes gelegt und unverrückbar befestigt hatte, daß die Kryosondenspitze genau senkrecht über dem Wundbett knapp über dem freipräparierten Nervenstamm hing, ohne die unmittelbar benachbarten Muskeln und Weichteile zu berühren, konnte ich, wenn das Kryogerät die erforderliche Betriebskälte von - 190 Grad Celsius an der Sondenspitze erzeugt hatte, mit Hilfe des Nervenhalters den Nervus ischiadicus soweit anheben, daß er die über ihm hängende Kryosonde gerade von unten berührte. In der Regel erstarrte der Nerv an der im Durchmesser ca. 2 mm messenden kreisrunden Berührungsstelle innerhalb weniger Augenblicke zu Eis. (Ab diesem Zeitpunkt mußte ich Nervenhalter und Sondenspitze absolut ruhig halten, um Zug- oder Druckspannungen im vereisenden Nervengewebe zu vermeiden, und zwar deshalb, weil durch solche Zug- oder Druckkräfte im glashart gefrorenen Nervenbindegewebe, vor allem im Perineurium,Sprengungen oder Brüche verursacht werden konnten, die die ursprüngliche Absicht, trotz Zerstörung des spezifischen Nervengewebes die bindegewebigen Leitstrukturen zwischen proximalem und distalem Nervenstumpf zu erhalten, zunichte gemacht hätten und - feingeweblich gesehen - die nachfolgende Regeneration erschwerende Bedingungen entstanden wären, wie sie auch nach grober Quetschung mit der teilweisen oder nach Durchschneidung mit der vollständigen Unterbrechung der Bindegewebsschienen im Läsionsbereich wirksam werden. Im Verlaufe der 3 Minuten währenden Gefrierzeit wanderte die Vereisungszone regelmäßig von der Kontaktstelle aus nach proximal und distal, bezog also die gesamte freipräparierte Nervenstrecke bis zu den Stellen ein, wo der Nerv von seinen Bindegewebshüllen bedeckt war und in engem Kontakt mit dem benachbarten wärmenden Muskelgewebe im Wundbett lag. Nach 3 Minuten habe ich dann die Sondenspitze durch das Heizelement solange erwärmt, bis sie sich leicht vom Nervenstamm ablösen ließ und den erstarrten Nerven mit physiologischer Kochsalzlösung in seinem Wundbett aufgetaut.

1.4 Abschluß der Operation und Nachsorge

Der letzte Abschnitt des operativen Eingriffs bestand bei allen Experimenten darin, nach Entfernung der Wundspreizer die durchtrennten Hälften des Musculus biceps femoris, durch einfache Knopfnähte mit resorbierbarem Catgut-Fadenmaterial der Stärke 2 - 0 aneinanderzuheften, und die Ränder der durchschnittenen Haut mit Seidenfäden der Stärke 3 - 0 zusammenzunähen.

Ich habe die Tiere dann, nachdem ich zuvor die Hautnaht mit einem Desinfektionsmittel eingesprüht hatte, in den Transportkäftig gelegt. Um den Tieren Gelegenheit zu geben, sich von den Nachwirkungen der Narkose und der Operation zu erholen, beließ ich sie für die nächsten 4 - 5 Stunden in vorbereiteten Ruhekäfigen, in denen sie Wasser und Futter in unbegrenzter Menge vorfanden.

Erst nach dieser Erholungsphase habe ich mit der eigentlichen Behandlung der Tiere begonnen.

Informationen zur Behandlungsphase im Überblick

		VV	1. Exp.	2. Exp.
Regenerationszeit (in Tagen)		14	26	24
Behandlungsdauer (in Tagen)		13	25	22
Magnetfeld [1]	Stärke (Gauss)	100	100	100
	Frequenz (Hz)	22	22	36
Aufenthaltsdauer in den Spulen pro 24 Std. (in Stunden)		20	16	15
Reine Bestrahlungszeit (in Stunden) pro 24 Std.		20	16	+8
Dauer der Ruhepause in den Ruhekäfigen pro 24 Std. (in Stunden)		4	8	9
[2] Durchschnittliche Spulentemperatur (° C)	Versuchsspulen	29	28	26
	Kontrollspulen	28	28.5	27
Durchschnittliche Raumtemperatur (° C)		25.5	26	24
Relative Luftfeuchtigkeit (%)		42 - 48	43 - 52	34 - 42

+8 durch einstündige Bestrahlungspausen getrennte Behandlungsstunden

\+ Der die Spulen mit Strom versorgende Frequenzgenerator wurde regelmäßig durch eine elektrische Zeitschaltuhr ein- und ausgeschaltet.

1) Die Stärke des Magnetfeldes wurde zu Beginn und am Ende eines Bestrahlungszyklus durch die Messung mit Hilfe eines Gaussmeters überprüft, dessen stabförmiger Meßkopf in das Innere der Plastikhülsen bis auf die Höhe der rechten Hinterextremität der Tiere geschoben werden konnte.

2) Die Temperaturen wurden am Ende einer Bestrahlungsphase in den mit den Tieren besetzten Plastikzylindern bestimmt mit Hilfe einer stabförmigen Temperaturmeßsonde. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Spitze der Sonde auf Höhe der rechten Hinterextremität der Tiere in einem gleichbleibenden Abstand zum Körper der Tiere plaziert war.

2. Behandlungsphase

Die äußeren Versuchsbedingungen, klimatische Verhältnisse und Räumlichkeiten, Ernährung und Pflege der Tiere waren für alle Ratten grundsätzlich gleich.

Der einzige Unterschied zwischen der Behandlung, der die Versuchsratten unterworfen wurden, und der, die die Kontrollratten über sich ergehen lassen mußten, bestand darin, daß die Versuchstiere für mehrere Stunden am Tag in Wechselstromspulen alternierenden magnetischen Feldern ausgesetzt wurden, während sich die Kontrolltiere für einen gleichen Zeitraum unter identischen räumlichen Bedingungen in stromlosen "Placebo-Spulen" aus Plastik aufhielten. Die magnetischen Wechselfelder in den Spulen erzeugte ein an das Leitungsnetz angeschlossener Frequenzgenerator, der die Schwingungszahl und die Stärke des normalen Wechselstromes aus dem Netz auf gewünschte Werte transformierte und den transformierten Wechselstrom in die an ihn angeschlossenen Kupferdrahtspulen einspeiste. Der Wechselstrom, der die Spulendrähte durchfloß, erzeugte nach dem Prinzip, daß eine Stromänderung in einem Leiter zu einem sich ändernden konzentrischen Magnetfeld um den Leiter führt (34), ein Magnetfeld, das im Rhythmus des die Kupferdrahtwirkungen der Spule durchfließenden Wechselstromes pulsierte, dessen Stärke bei feststehender Windungszahl der Spule pro Längeneinheit ausschließlich von der Stärke des Spulenstromes bestimmt wurde und dessen Kraftlinien im Spuleninneren parallel zur Spulenlängsachse gebündelt verliefen (34).

In Vorversuchen hatte ich festgestellt,daß sich die im Dauerbetrieb von Wechselstrom durchflossenen Kupferdrahtwicklungen der Behandlungsspulen allmählich erwärmten und diese Stromwärme die in den Spulen steckenden Plastikhülsen mit den Tieren auf über 30° Celsius aufheizte, während im Inneren der in den Placebospulen steckenden Hülsen um etwa 4° Celsius niedrigere Temperaturen herrschten.

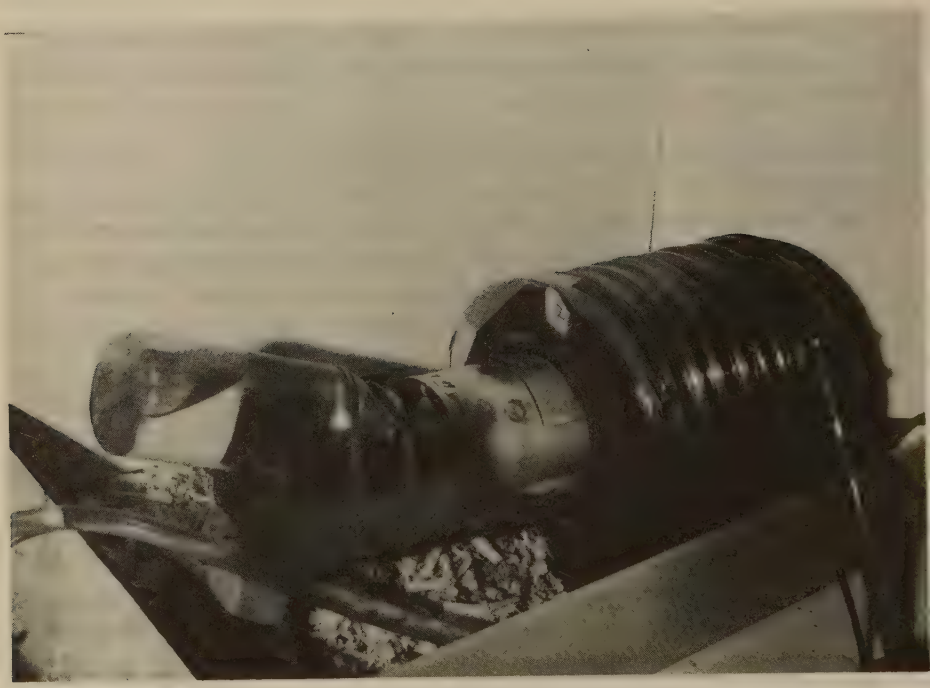


Bild 2 In der mit dem Plastikschlauch (Kühlsystem) umwickelten Kupferdrahtspule steckt die Behandlungshülse aus Plastik. Am Kopfende der Behandlungshülse ist der Futterbehälter mit einer aufgelegten Trinkflasche zu sehen.

Da in unterschiedlichen Umgebungstemperaturen die Nervenregeneration unterschiedlich schnell ablaufen soll (64/23), mußte ich, um solche Temperatureffekte in meinen Experimenten auszuschließen, die Innentemperaturen der Stromspulen an die der Placebospulen angelichen. Zu diesem Zweck habe ich alle Stromspulen mit dünnwandigen Plastikschläuchen umwickelt, die ständig von kaltem Leitungswasser durchströmt wurden. Mit Hilfe dieses simplen Kühlsystems konnte ich die in den Drahtwicklungen entstehende Strom-

wärme wirksam abführen und die Temeraturen, denen die Versuchsratten in den Hülsen ausgesetzt waren, auf etwa ± 1 Celsius den Temperaturen anpassen, die in den mit den Kontrollratten besetzten Hülsen herrschten.

Diese Hülsen, in die jedes Tier zu Beginn eines Behandlungstages eingeschlossen wurde, bestanden aus einer schmalen, länglichen, mit feinen Löchern versehenen rechteckigen Bodenplatte (Plastik), über der sich ein im Querschnitt dreiviertelkreisförmiger Plastikzylinder wölbte, der in seinem Inneren einer einzelnen, flach auf der Bodenplatte liegenden Ratte gerade Platz bot, und dessen äußerer Umfang so bemessen war, daß er exakt in das Lumen der bei meinen Versuchen verwendeten Strom- bzw. Placebospulen eingepaßt werden konnte (siehe Bild 2). Beide Enden des Plastikzylinders waren mit siebartig durchlöcherten Aluminiumplatten abgedeckt. In die Abschlußplatte am vorderen Ende der Hülse war knapp über dem Hülsenboden ein Horizontalschlitz eingefräst, der gerade so breit war, daß die Tiere aus einem vor der Abschlußplatte angeschraubten Blechbehälter, der eine Trinkflasche und das Preßfutter aufnahm, sich mit den Zähnen und den Vorderpfoten das Futter greifen konnten.

Durch ein größeres Loch über diesem Schlitz ragte der spitzkegelförmige Verschluß der schräg auf dem Blechbehälter liegenden Wasserflasche in das Innere der Hülse, so daß die Tiere zu jeder Zeit Wasser ad libitum trinken konnten.

Insgesamt waren die Plastikhülsen so eng, daß sich die Tiere in ihnen nicht viel bewegen, geschweige denn umdrehen konnten und gezwungen waren, ihre Position im Magnetfeld während der Behandlungsphase weitgehend unverändert beizubehalten.

Diejenigen Plastikhülsen, in die ich die Versuchstiere eingeschlossen hatte, wurden in das Innere der Stromspulen geschoben und von dem alternierenden Magnetfeld dieser Spulen durchflutet.

Dabei war die Gleichheit der Position, die die Tiere, oder genauer, deren rechte Ischiasnerven während der Behandlungsphase im Magnetfeld einnahmen, folgendermaßen sichergestellt:

Da alle Tiere in den Hülsen die für sie noch bequemste Kriechhaltung mit den neben dem Körper abgesetzten und in Hüft- und Kniegelenk gebeugten Hinterpfoten einnahmen, bildeten die Längsachse des rechten Nervus ischiadicus und die zentrale Längsachse der Spule (bzw. die zur Längsachse der Spule parallel verlaufenden magnetischen Kraftlinien) einen bei allen Tieren etwa gleichen Winkel.

Da Außenmaße der Plastikhülsen, sowie Aufbau und Dimensionen der Spulen exakt gleich waren, war bei den etwa gleich großen Tieren in den Hülsen der Abstand zwischen einem beliebigen Punkt des rechten Nervus ischiadicus und der zentralen Spulenachse etwa gleich. Die Entfernung zwischen einem beliebigen Punkt des rechten Nervus ischiadicus zum Spulenmittelpunkt war ebenfalls bei allen Versuchstieren gleich, da die Tiere in Längsrichtung der Hülsen kaum hin- und herrücken konnten und alle Plastikzylinder gleich weit in die Spulenlumina geschoben wurden. Die Plastikzylinder die die Kontrolltiere beherbergten, wurden in der Zeitspanne, während der die Versuchstiere der Einwirkung des magnetischen Wechselfeldes ausgesetzt waren, in die stromlosen Placebospulen gesteckt. Die mehrstündige Ruhepause, die ich den Versuchs- und Kontrollratten zwischen zwei Behandlungsphasen einräumte, verbrachten die Tiere einzeln in geräumigen Ruhekäfigen, in denen sie Wasser und Futter in unbegrenzter Menge vorfanden.

Abgerundet wurde die Pflege der Tiere durch das tägliche Spülen der Trinkflaschen, die tägliche Erneuerung des Trinkwassers und die Spülung und Desinfektion der Plastikhülsen in den Ruhepausen.

3. Untersuchungsmethoden

3.1 Klinische Untersuchungen

3.1.1 Die Folgen der Läsion für die Tiere

In allen Experimenten führte die nach Läsion des rechten Nervus ischiadicus auftretende Lähmung der gesamten Unterschenkel- und

Pfotenmuskulatur zu motorischen Ausfallserscheinungen, die beim Vergleich einiger charakteristischer Bewegungsmuster zwischen der gesunden linken und der betroffenen rechten Hinterextremität augenscheinlich waren:

3.1.1.1 Bewegung und Stand

In den ersten Stunden nach der Operation konnten die Tiere beim Gehen ihre rechte Hinterpfote nicht mit der Plantarseite auf den Boden setzen. Sie schleppten vielmehr das neben dem Körper schlaff nach hinten ausgestreckte Hinterbein über den Käfigboden und unterstützten ihr Körpergewicht auf der rechten Hinterseite mit dem Pfotenrücken.

Wenn auch diese extremen Lähmungserscheinungen nach wenigen Tagen verschwanden, so waren dennoch für einen weiteren Zeitraum von 10 bis 14 Tagen beim Gehen und Stehen der Tiere hinsichtlich der Pfotenhaltung deutliche Unterschiede zwischen der rechten und linken Hinterseite zu bemerken, die auf die Parese des rechten Unterschenkels zurückgeführt werden mußten:

Sobald sich die Tiere im Ruhekäfig auf die Hinterbeine aufrichteten, so drückten sie die gesunde linke Hinterpfote fest mit der Innenfläche gegen die Unterlage auf und konnten mit weit auseinandergespreizten Zehen ihren Körperschwerpunkt ausbalancieren. Auf der rechten Seite dagegen stützten sich die Ratten mehr mit der Hacke der Hinterpfote ab, so daß der rechte Vorderfuß leicht nach dorsal angehoben, zum Unterschenkel hin angewinkelt und etwas nach medial verwunden wurde. Die Zehen waren dabei eng aneinander gelegt und völlig schlaff. Liefen die Tiere in ihren Ruhekäfigen herum, so humpelten sie in der ersten Zeit nach der Läsion und setzten die Hacke der rechten Pfote nur flüchtig auf den Boden auf. Auch nach 8 bis 10 Tagen post laesionem war immer noch zu beobachten, daß sich die Tiere beim Gehen auf der rechten Hinterseite nur mit der Pfotenhacke bei ansonsten schlaffem Vorderfuß abstützten, ihren rechten Unterschenkel gewissermaßen nur noch als passive und nur in grober Weise

durch die Oberschenkelstrecker und -beuger feststellbare Prothese verwenden konnten.

3.1.1.2 Kratzreflex

Für einen Zeitraum von etwa 20 bis 24 Tagen traten nach der Läsion auch bei den Putzbewegungen der Tiere mit der rechten Hinterpfote motorische Ausfälle in Erscheinung:

Kratzt sich ein gesundes Tier mit der Hinterpfote das Fell, so setzen sich die Kratzbewegungen aus einer raschen Abfolge von Schlägen zusammen, bei denen die im Hüft- und Kniegelenk gebeugte Extremität zunächst leicht abduziert und extendiert, anschließend adduziert und flektiert wird, dabei wird die Pfote in einer leichten Supinationsstellung und mit eng aneinander gelegten und in einer angedeuteten Hohlhandstellung fixierten Zehen auf die zu kratzende Stelle aufgesetzt, ein kurzes Stück über den Pelz gezogen, danach wieder abgehoben und wieder nach vorne geführt. Nach einer Serie solcher rascher Schläge werden die Zehen, aneinander gelegt und in Streckstellung, dem Mund zugeführt und die Zehenkrallen zur Säuberung über die Zähne gezogen.

Von Beginn der Regenerationszeit an versuchten sich die Tiere auch mit der teilweise gelähmten rechten Hinterextremität den Pelz in der beschriebenen Weise zu putzen. Tatsächlich ließ sich auch das Grundmuster der Kratzbewegungen, nämlich die rasche Folge von Schlägen mit der Pfote auf dem Pelz, erkennen.

Im Unterschied zur gesunden linken Seite aber schlugen die Tiere die rechte Pfote an der zu kratzenden Stelle oft vorbei, die Schlagfrequenz war auch etwas niedriger, die Tiere ermüdeten sichtlich rascher und unterbrachen den Kratzvorgang oft. Wenn sie ihr Fell beim Putzen trafen, so fehlte an der rechten Pfote zu Beginn der Behandlung deutlich die Supinationsstellung und die Pfote wurde kraftlos mit schlaffen und leicht gekrümmten Zehnen in den Pelz geschlagen. Führten die Tiere im Anschluß daran die schlaffe Pfote zum Mund, so war deutlich zu erkennen, daß sie die Zehen nicht in Streckstellung bringen konnten, sondern

die schlaffen Zehen entweder mit den Zähnen fassen und passiv durchstrecken oder die ganze rechte Hinterpfote mit beiden Vorderpfoten greifen und dann die tonuslosen Zehen dem Mund zur Reinigung entgegenhalten mußten.

3.1.1.3 Tonus der Unterschenkelbeuger

Die Muskelspannung der retrotibialen, oberflächlichen Unterschenkelbeuger konnte ich wie folgt überprüfen:

Ich umfaßte mit der rechten Hand den Thorax einer Ratte von dorsal her so, daß Daumen und Zeigefinger meiner rechten Hand für den Kopf des Tieres ein Joch bildeten und sich das Tier mit dem Vorderpfoten an den locker um seinen Hals gekrümmten Zeigefinger einkrallen konnte. Dann drehte ich das so festgehaltene Tier auf den Rücken, klemmte mit den drei äußeren Fingern meiner linken Hand den Schwanz der Ratte fest, ihn dabei kräftig streckend, um den Körper des Tieres durchzustrecken, und berührte mit den Kuppen von Daumen und Zeigefinger meiner linken Hand die Hinterpfoten des Tieres an der Tatzeninnenfläche (mit dem Daumen die linke, mit dem Zeigefinger die rechte).

Bei einem gesunden Tier schließen sich dann sofort die Zehen um die angebotenen Fingerkuppen, die Ratte klammert sich mit den Hinterpfoten fest,und zwar umso ängstlicher und kräftiger, je mehr man dem Tier den Halt an den Hinterpfoten wieder zu entziehen versucht.

So ließ sich in den Versuchen schon einmal die Kraft der retrotibialen tiefen Beugemuskeln grob abschätzen.

Zur Tonusprüfung der oberflächlichen Beugemuskeln habe ich den Tieren die Pfotenrücken zu den Unterschenkelvorderseiten hin hochgebogen. Der Widerstand, den die Tiere in der Regel dieser passiven Bewegung durch Anspannen des Musculus gastrocnemius entgegensetzten, war auf der gesunden linken Seite sehr kräftig, auf der gelähmten rechten Seite für die erste Zeit nach der Operation gleich Null.

3.1.1.4 Greifreflex

Noch deutlicher als mit der oben beschriebenen Methode ließen sich zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit der tiefen Unterschenkelbeuger die Greifreflexe auf folgende Weise auslösen:

Nimmt man eine Ratte am Schwanz und läßt sie frei in der Luft pendeln,so hält das gesunde Tier seine Hinterbeine vorwiegend in einer krampfhaften Streckstellung. Berührt man dann die Innenfläche einer seiner Hinterpfoten, so schließen sich sofort die Zehen der berührten und auch der gegenseitigen Pfote krampfhaft um den angebotenen Finger: in seiner Angst, den ihm in dieser für es äußerst unangenehmen Hängehaltung angebotenen Halt nur ja nicht mehr zu verlieren, greift es den Finger mit aller Kraft. Dieses reflexartige Greifen setzt eine intakte Innervation aller tiefen Beugemuskeln an Unterschenkel und Pfote voraus. Führte ich nun den geschilderten Versuch bei einer postoperativ am rechten Unterschenkel gelähmten Ratte aus, so war der Greifreflex nur an der gesunden linken Pfote auszulösen, dagegen zeigte die rechte Hinterpfote bei Berührung, daß sie eine aktive, die vollständige Innervation vor allem der tiefen Unterschenkelbeuger voraussetzende Greiffunktion nicht mehr erfüllen konnte. Erkennbar waren allenfalls krampfhafte Schiebebewegungen, also durch Aktivierung der großen Oberschenkelstrecker und -beuger ausgelöste Bewegungen des Unterschenkels, aber keinerlei durch die Unterschenkelbeuger vermittelte Greifbewegungen.

3.1.1.5 Zehenspreizung und Krallenhandstellung

Zieht man eine gesunde Ratte am Schwanz nach rückwärts über eine Tischplatte, so versucht sie sich mit den weit gespreizten und krallenförmig gekrümmten Zehen der Hinterpfoten an der Unterlage festzuhalten. Diese charakteristische Haltung konnten die Tiere nach dem Nerventrauma nur noch mit der intakten linken Hinterpfote einnehmen, während sie die paretische rechte Hinterpfote bei dem beschriebenen Vorgehen schlaff auf der Tischplatte liegen ließen (33).

3.1.1.6 Sensibilität

Daß nach der Nervenläsion die Sensibilität der rechten Hinterpfoten gestört war, zeigte sich am Verhalten der Tiere:

So schlugen sie z. B. dann, wenn sie sich mit der rechten Hinterpfote ihren Pelz säuberten und gerade zufällig vor dem Käfiggitter saßen, immer wieder beim raschen Kratzen ihre rechte Hinterpfote heftig gegen die Gitterstäbe, ohne daß sie das registriert hätten und ohne daß ihnen ein Gleiches mit der intakten linken Hinterpfote passiert wäre.

Oder sie bissen sich bei der unvorsichtigen Reinigung ihrer Zehennägel mit den Zähnen an der rechten Hinterpfote ihre Kuppen und Nagelwälle blutig. Bei allen Experimenten befanden sich sowohl unter den Versuchs- als auch unter den Kontrollgruppen immer ein oder zwei Tiere, die sich sogar die rechte Pfote durch Abfressen der Zehen verstümmelten. (Diese Beobachtung führe ich auf die Tatsache zurück, daß durch die Blockierung der propriozeptiven und nozizeptiven Afferenzen die Tiere für ihre eigene Pfote kein Gefühl mehr haben, sie als einen nicht zum Körper gehörigen Fremdkörper erleben und aus Versehen, gleichermaßen zufällig, mutilieren.)

3.1.1.7 Hautveränderungen und Muskelatrophie

In allen Versuchen, deutlicher bei den Quetschungsexperimenten, schwächer ausgeprägt in den Kryoversuchen, waren sowohl an einigen Versuchs- als auch an Kontrolltieren, jedoch nicht an allen Ratten, im Bereich des Pfotenrückens kleinste, rundliche oder ovale trophische Ulzerationen zu erkennen, bei manchen Tieren wies die Haut der rechten Pfote über dem Rücken nur rötlich-bläulich verfärbte Flecke auf oder war in toto livide verfärbt und etwas geschwollen. Die Sohlenhaut an der rechten Ferse der rechten Pfote erschien nach 5 bis 10 Tagen bei vielen Tieren glatt gespannt und wie blankpoliert. Insgesamt traten diese Hautveränderungen als Ausdruck trophischer Störungen der Pfoten-

haut aber in allen Experimenten in den verschiedensten Formen und in recht unterschiedlicher Ausprägung auf.

Die vor allem im 1. und 2. Experiment gegen Versuchsende ausgeprägte Muskelatrophie des rechten Unterschenkels war bei allen Tieren zum einen daran zu erkennen, daß die Knochenecken und -kanten im Bereich des distalen Femurmassivs und die Schienbeinkante deutlicher als auf der linken Seite unter der Haut tastbar waren, und zum anderen daran, daß der zwischen Daumen und Zeigefinger tastbare retrotibiale Muskelmantel des rechten Unterschenkels eine im Vergleich zur linken Seite auffällige Verschmächtigung aufwies.

3.1.2 Die Beurteilung der funktionellen Remission

In allen Versuchen habe ich Versuchs- und Kontrollratten in den Ruhepausen beobachtet und die im vorangehenden Abschnitt skizzierten klinischen Aspekte, insbesondere die motorischen Funktionen, vergleichend nebeneinander gestellt.

Am letzten Tag der geplanten Regenerationszeit habe ich bei jedem Tier die motorischen Leistungen der rechten Hinterextremität qualitativ nach folgenden Gesichtspunkten zu bewerten versucht:
Bei Bewegung und Aufrichten der Tiere in den Stand habe ich registriert, ob und inwieweit sie in der Lage waren, die rechte Pfote mit der Tatzeninnenfläche auf den Boden aufzusetzen und ihr Körpergewicht mit der ganzen Pfotenfläche auszubalancieren. Beim Kratzreflex der Tiere habe ich auf Frequenz, Ausdauer, Supinationsstellung und Zehenhaltung der rechten Hinterpfote geachtet. Da diese motorischen Leistungen aber das Ergebnis eines komplexen Zusammenwirkens von verschiedenen Muskelgruppen des Rumpfes, der Ober- und Unterschenkel darstellen und für ihr Erscheinen nicht nur Regenerationsphänomene, sondern auch Effekte der Gewöhnung und der Kompensation ausgefallener Muskelfunktionen durch intakt innervierte Muskeln, sowie auch zufällige Faktoren, z. B. die Position der Tiere im Käfig, verantwortlich sein

können, habe ich mich in den beiden ersten Punkten auf eine ausschließlich beschreibende Bewertung beschränkt.

Dagegen habe ich bei den eindeutiger zu bestimmenden, durch wenige charakteristische Unterschenkelmuskeln ermöglichten motorischen Funktionen, nämlich dem Gastrocnemiustonus, dem Greifreflex (Gruppe der tiefen Unterschenkelgeuger) und der Zehenspreizung (Pfotenmuskulatur), eine Bewertung auf dem Ordinalskalenniveau versucht. Zu diesem Zweck habe ich folgende 4 Stufen unterschieden:

0 = nichts fühl- oder sichtbar
1 = andeutungsweise fühl- oder sichtbar
2 = deutlich fühl- oder sichtbar
3 = normal

Als wichtigen und relativ eindeutig zu bestimmenden Parameter der Sensibilität habe ich am Ende des 1. und 2. Experiments an allen Tieren durch Einstechen einer Nadel in den rechten Pfotenrücken die Schmerzempfindlichkeit geprüft und nach

\+ = auslösbar und
\- = nicht auslösbar

bewertet. Die Entwicklung der Hautveränderungen und das Ausmaß der Muskelatrophie bei Versuchsende habe ich wegen des Fehlens von einigermaßen verläßlichen Bewertungskriterien mit Zurückhaltung in einer mehr allgemein beschreibenden Form abschließend beurteilt.

3.2 Neurophysiologische Untersuchung im Vorversuch und 1. Experiment

3.2.1 Vorbereitung zur Präparation

3.2.1.1 Narkose

Die Vorbereitung der Tiere auf die nun folgenden Manipulationen begann zunächst damit, daß ich den Ratten Ketanest in einer Dosierung von 100 mg pro kg Körpergewicht in die Bauchhöhle injizierte.

War die Betäubung nach ca. 10 Minuten dann ausreichend tief, wurden die Tiere auf beiden Seiten am Oberschenkel, der Hüftregion,im unteren Teil des Rückens und am Hals großzügig rasiert und anschließend mit ausgebreiteten Extremitäten und auf dem Rücken liegend zur Durchführung einer Tracheotomie auf einem Korkbrett fixiert.

3.2.1.2 Tracheotomie

Schon beim Vorversuch hatte sich gezeigt, daß bei manchen Tieren unter einer Ketanest-Narkose nach ca. 1 bis 2 Stunden Betäubungszeit, während der die Schutzreflexe des Bronchialbaumes weitgehend ausgeschaltet sind, die Verschleimung im oberen Respirationstrakt solche Ausmaße annehmen kann, daß die Tiere nach einer Phase stridoröser Atmung zunehmend hypoxisch werden und an den Schleimmassen zu ersticken drohen.

Deswegen erwies sich das Einlegen einer speziell für Ratten angefertigten pistolenförmigen Trachealkanüle als sinnvoll, da man im Bedarfsfalle über die Kanüle einen dünnen, an einer Spritze angeschlossenen Katheter in die Luftwege einführen und die die Atmung erschwerenden Schleimmassen absaugen kann.

Darüber hinaus war beim 1. Experiment die Tracheotomie aus Gründen des experimentellen Vorgehens unerläßlich:

Um alle Muskelaktivitäten im Ableitungsbereich, wie sie sich im Vorversuch störend bemerkbar gemacht hatten,auszuschalten, hatten wir beschlossen, den Tieren ein Curare-Präparat (Curarin$^{(R)}$) zu injizieren.

Da Curare über die von uns erwünschten lokalen Wirkungen hinaus aber auch die Atemmuskulatur blockierte und die Tiere zwangsläufig erstickt wären, mußten wir die Ratten über eine Trachealkanüle künstlich beatmen.

Die dazu notwendige Tracheotomie wurde eingeleitet durch einen Hautschnitt, den ich vom kranialen Ende des Brustbeins bis in

das untere Drittel der Mundbodenregion führte. Nach dem stumpfen Aufspreizen der oberflächlichen Halsmuskeldecke etwa über der Medianlinie und der Verlagerung der vorderen Schilddrüsenanteile nach oben und zur Seite, konnte ich die strangförmigen, die Trachea und den Ösophagus einhüllenden Muskelschichten mit der Pinzette fassen und auf einer Strecke von ca. 1,5 - 2 cm mit den Flügeln einer spitzen Schere ebenfalls aufspreizen.

Im weiteren bestand meine Aufgabe darin, die nun zutage tretende Trachea mit Hilfe einer abgewinkelten spitzen Pinzette aus ihren engen bindegewebigen Verflechtungen mit dem Ösophagus zu lösen, sie kranial und kaudal mit zwei Fäden locker zu umschlingen und die zwischen den Schlingen gelegene Vorderfläche der Trachea T-förmig aufzuschneiden und zwar so, daß der Querbalken der auf dem Kopf stehenden Schnittfigur quer zur Trachea verlief und der Schenkel dieses T-Schnittes, mit seinem Fußpunkt nach kranial weisend, die Vorderseite der Trachea etwa in der Mittellinie auf einer 3 - 5 mm langen Strecke durchtrennte.

Nachdem ich durch diese Schnittöffnung die Kanüle in die Luftröhre eingedreht hatte, verknotete ich die zunächst locker angelegten Halteschlingen über der Trachea und den in ihr steckenden oberen und unteren Kanülenschenkeln endgültig und verzurrte zur Sicherheit die Enden der proximal und distal verknoteten Fäden noch seitlich neben der Trachea.

Nach diesen Vorbereitungen wurden die Tiere von mir vom Rücken auf den Bauch gedreht und mit Manschetten auf einem Operationsbrett befestigt, das von einem darunterliegenden Heizkissen annähernd auf die Körpertemperatur der Tiere erwärmt wurde.

3.2.2 Präparation

Die nun folgende, auf der linken Seite beginnende Präparation unterschied sich von der schon im 1. Versuchsabschnitt beschriebenen lediglich insofern, als ich den Hautschnitt über die gesamte laterodorsale Fläche der Hinterextremität führte, beginnend in der dorsalen Mittellinie, schräg über die Glutaealregion an der

rechten Hüfte vorbei, parallel hinter dem Oberschenkelschaft entlang über den seitlichen und hinteren Poplitealbereich und den laterodorsalen Umfang der Wadenmuskulatur bis letztlich zum distalen Ende des Unterschenkels.

Nachdem ich dann die darunterliegende Faszie und, in der Linie des Hautschnittes bleibend, den gesamten Musculus biceps femoris und die unteren Anteile der Musculi glutaei maximus et medius durchtrennt und die Schnitthälften mit Haltern zur Seite gezogen hatte, begann ich, den Nervus ischiadicus über die gesamte Strekke, von dem proximal vom Stamm abgehenden Ast zur Versorgung der Oberschenkelbeuger bis zu der Stelle freizupräparieren, wo der Nervus personaeus, sich um die Fibulakante herumwindend, in der Tiefe der seitlichen Peronaealloge verschwindet, und auch bis zu der Stelle, wo der Nervus suralis im distalen Drittel des Unterschenkels eine größere, oberflächlich gelegene Sammelvene unterkreuzt.

Den Nerven aus seinen bindegewebigen Verstrickungen mit der Umgebung herauszulösen und ihn selbst aus seinen Bindegewebshüllen herauszuschälen, war einfach im proximalen Abschnitt und im Bereich der Kniekehle sowie am peronaealen Zweig. Schwieriger gestaltete sich dieses Unterfangen trotz der Verwendung einer 10 + bis 16 + fachen mikroskopischen Vergrößerung am dünnkalibrigen Nervus suralis, nicht nur, weil er mit der Arteria suralis superficialis und der Vena saphena parva eng vergesellschaftet in einer festen Scheide eingebettet liegt, sondern darüber hinaus auch diese gemeinsame Gefäß-Nervenstraße in die nach distal immer derber werdende Faszie der Gastrocnemius-Muskulatur fest eingeflochten ist.

Die Langwierigkeit der Präparation vor allem in diesem Abschnitt machte es erforderlich, die bereits freigelegten Nervenstrecken in kürzeren Zeitabständen immer wieder mit Ringer-Lösung zu beträufeln, um eine vorzeitige Austrocknung zu verhindern.

Nachdem ich den proximalen Nervenstamm, den Nervus peronaeus und den Nervus suralis vollständig freipräpariert und das oberflächliche Bindegewebe vor allem an den Stellen, an denen voraus-

sichtlich die Reiz- und Ableitelektroden zu liegen kommen würden, sorgfältig und ohne das Nervengewebe selbst zu alterieren bis auf das Epineurium abgelöst hatte, habe ich das Präparat mit in Ringerlösung eingetauchter Watte bedeckt, die Wunde provisorisch mit Halteklammern geschlossen und die gegenüberliegende rechte Seite in gleicher Weise präpariert. Je nach Bedarf verlängerte ich während der gesamten Präparation die Narkose der Tiere durch Nachspritzen von jeweils bis zu 10 mg Ketanest.

3.2.3 Ableitung

3.2.3.1 Vorbereitung

Um zu verhindern, daß die Tiere während der sich nun anschließenden elektrophysiologischen Untersuchung ihre Lage verändern und dadurch die Ableitung der elektrischen Aktivitäten empfindlich stören konnten, mußten wir die Ratten auf einem beheizbaren Experimentierschlitten fixieren:

Mit Hilfe einer halfterartigen Haltevorrichtung, in die die Tiere mit ihrer Schnauze eingepaßt wurden und durch zwei Ohrstifte, die mit ihren spitzen Enden in die äußeren Gehörgänge der Tiere eingeführt und mit den stumpfen Enden an Haltearmen festgeschraubt wurden, befestigten wir zunächst den Kopf der Ratten.

Anschließend hoben wir die Hinterbeine der auf dem Bauch liegenden Tiere an und befestigten sie in Spreizstellung an zwei über eine Querstange miteinander verbundenen Haltearmen.

Mit Schnüren, die wir auf beiden Seiten durch die Schnittränder der Operationswunden gestochen hatten, spannten wir Haut- und Muskelränder der Operationswunden so auf, daß sie links und rechts zwei auf gleicher Höhe liegende Mulden begrenzten, in deren Tiefe der abzuleitende Nerv und seine Äste lagen.

Nach Entfernung der in Ringerlösung getauchten Watte und Absaugen der restlichen Flüssigkeit mit Papiergaze füllten wir die beschriebenen Mulden mit flüssigem Paraffin, das auf etwa 38° C

angewärmt worden war.

Im folgenden befestigten wir dann die an ihrem Ende in zwei Drähten auslaufenden Silber-Elektroden an der Querstange der schon erwähnten Haltearme so, daß die Reizelektrode soweit wie möglich nach proximal, knapp unterhalb des Abganges des Oberschenkelbeugerastes,und die Ableitelektroden an Nervus peronaeus und Nervus suralis soweit wie möglich nach distal zu liegen kamen.

Bei dieser Anordnung der Elektroden befand sich die durch einen grünen Faden bezeichnete Quetschungsstelle zwischen den Reiz- und den Ableitpunkten und mehr zur proximalen Reizelektrode hin gelegen. Waren die Elektroden dann in der richtigen Stellung fixiert, manipulierten wir mit Hilfe von Glashäkchen den Nervenstamm proximal auf die Drähte der Reizelektrode und die peripheren Äste auf die der Ableitelektroden. Da wir einer monopolaren Ableitung den Vorzug gaben, verwendeten wir den zweiten Draht jeder Ableitelektrode als Referenzelektrode und steckten ihn von den Ableitstellen weiter entfernt im Bereich der Wundränder zwischen Haut und Muskeln ins Gewebe. Um möglichen Störeinflüssen auf unsere Ableitanordnung zu begegnen, erdeten wir jedes Tier mit einem am Rücken zwischen Haut und Muskulatur geschobenen Draht und achteten insbesondere darauf, daß die die Nervenstränge tragenden Drähte der Reiz- und Ableitelektrode mit dem umliegendem Muskelgewebe nicht in Berührung kamen.

Ihren Abschluß fanden unsere Vorbereitungen damit, daß ich die Narkose der Tiere mit Ketanest auffrischte und im 1. Experiment den Ratten anschließend eine Überdosis Curare in die Bauchhöhle injizierte.

Wenn sich in den unregelmäßig und schwächer werdenden Atemzügen der Tiere dann ankündigte, daß die Atemmuskeln von der lähmenden Wirkung des Curare erfaßt wurden, war es dann in der Regel höchste Zeit, die in der Trachea der Ratten steckende Kanüle an das bereitstehende Überdruckbeatmungssystem anzuschließen. Während der gesamten restlichen Versuchsdauer im 1. Experiment wurden die Tiere nun mit einer Mischung aus Preßluft und Sauerstoff künstlich beatmet.

3.2.3.2 Schwellenbestimmung

Zur Schwellenbestimmung, d. h. also zur Bestimmung derjenigen Reizstärke, bei der an den Ableitpunkten gerade noch ein vom Reizpunkt über den Nerven fortgeleitetes Summenaktionspotential registriert werden kann, reizten wir zunächst den rechtsseitigen Nervenstamm proximal mit Gleichstromimpulsen zunehmender Intensität solange, bis sich zum ersten Male die von den distalen Ableitelektroden aufgenommenen und über ein Verstärkersystem auf dem Schirm eines Kathodenstrahl-Oszillographen abgebildeten Summenaktionspotentiale zeigten.

3.2.3.3 Ableitung vom motorischen und sensiblen Ast

Hatten wir dann die Schwellenbestimmung für den motorischen und den sensiblen Ast des Nerven getrennt vorgenommen, reizten wir anschließend den Nerven mit für beide Äste überschwelligen, in ihrer Stärke stufenweise zunehmenden Impulsen und photographierten die zugehörigen, getrennt registrierten Summenaktionspotentiale des Nervus peronaeus (motorischer Ast) und des Nervus suralis (sensibler Ast).

Die Reizserie war dann beendet, wenn sich auch bei noch so hoher Reizstärke die Amplituden der Summenaktionspotentiale auf dem Bildschirm nicht mehr vergrößerten.

Die Untersuchung am gegenüberliegenden linken Nerven wurde in der gleichen Weise durchgeführt. Abschließend bestimmten wir mit Hilfe eines dem Verlauf der Nervenstränge möglichst gut angepaßten Fadens die Entfernung zwischen der Kathode der Reizelektrode und den Ableitelektroden am motorischen und am sensiblen Ast.

Im Anschluß an diese Messung injizierte ich den Ratten eine Überdosis von Ketanest und entnahm einige Zeit danach für die histologische Untersuchung auf beiden Seiten den Nervus ischiadicus einschließlich seiner peripheren Äste.

Meine letzte Aufgabe bestand schließlich nur noch darin, mich mit Hilfe eines Sthethoskopes davon zu überzeugen, daß die Tiere das gesamte Experiment lebend überstanden hatten, und dann das Beatmungsgerät endgültig abzustellen.

3.2.4 Quantitative Auswertung

Das Koordinatennetz des Kathodenstrahloszillographen und die photographierten SAP der Tiernerven habe ich mit Hilfe eines Filmlesegerätes vom Filmnegativ auf Pergamentpapier projiziert und ihren Verlauf mit feinem Bleistift nachgezogen.

Von den einzelnen auf Papier aufgezeichneten SAP bestimmte ich neben der Maximalamplitude auch die durchschnittliche Nervenleitgeschwindigkeit aus der Zeitspanne vom Beginn des Reizartefaktes bis zum Umschlagpunkt des Kurvenzuges von der Positivität zur Negativität und der Entfernung zwischen Reizkathode und Ableitelektrode.

Jedes einzelne SAP war damit durch seine Maximalamplitude und eine durchschnittliche Latenz (bzw. Leitgeschwindigkeit) bestimmt.

Ich habe jeden einzelnen Parameter bei den linken und rechten Nerven aller Tiere ermittelt, nach Zugehörigkeit zur Versuchstier- und Kontrolltiergruppe aufgelistet und die aufgelisteten Werte zu einem Gesamtmittelwert der Versuchsgruppe bzw. der Kontrollgruppe zusammengefaßt.

3.3 Histologische Untersuchung

3.3.1 Entnahme der Nerven und Fixierung

Jeden aus den Tieren herausgeschnittenen Nervus ischiadicus verknotete ich mit Bindfaden so an beiden Enden eines dünnen Holzstäbchens, daß vom Nervenstamm ein ca. 2 cm langer Teil, der etwa den Quetschungsbereich und eine längere Strecke des distalen, unterhalb der Quetschungszone gelegenen Nervenstammes bzw.

die retrofemorale Vereisungszone umfaßte, für die histologische Untersuchung gewonnen war.

Ich habe dabei die exzidierten Nerven unter leichter Längsspannung an die Stäbchen fixiert, damit sich das Nervengewebe gerade soweit dehnte, daß die Faserbündel im Inneren des Nerven zu etwa parallelen Kabelzügen gestrafft wurden.

Dies war insofern sinnvoll, als nach Herausschneiden der Nerven erwartet werden konnte, daß die in ihm eingeschlossenen Nervenfaserzüge, ihrer Eigenelastizität folgend, sich noch stärker als bereits in situ zu Falten aufwerfen oder sich schraubenförmig verwinden würden. Bei der Anfertigung der Gewebsschnitte wären sie dann vom achsenparallel geführten Messer des Mikrotoms unter den verschiedensten Schnittwinkeln getroffen worden und hätten sich dann in den gefärbten Längsschnitten als ein schwierig auszuzählendes Geflecht von mehr längs, schräg oder gar quer geschnittenen Kabelzügen dargestellt.

Daß dies tatsächlich durch die straffe Fixierung der Nervenstämme verhindert werden konnte, der Großteil der Nervenfasern sich unter dosiertem Zug parallel zur Nervenachse einstellte, beweisen die verfertigten histologischen Präparate, in denen mehr oder weniger gestreckt und parallel verlaufende Nervenfaserstränge über längere Distanzen in der Schnittebene verfolgt werden können und damit nicht nur einer Beurteilung ihrer feingeweblichen Struktur leichter zugänglich, sondern darüber hinaus auch im Rahmen einer quantitativen Auswertung einfacher auszuzählen waren.

Ehe ich das exzidierte Nervengewebe nun endgültig in SCHAFFER'scher Lösung (15) fixieren konnte, mußte ich im Vorversuch und im 1. Experiment die an die Stäbchen gebundenen Nerven abwechselnd (vielleicht zweimal oder dreimal) in Xylol und absolutem Alkohol, zuletzt in absolutem Alkohol, schwenken. Diese Manipulation war deswegen notwendig, weil die bei den vorausgegangenen neurophysiologischen Untersuchungen in flüssiges Paraffin getauchten Nerven nach Entnahme von einem Wachsfilm überzogen waren, der die für eine korrekte Konservierung der Gewebestruk-

turen notwendige rasche Durchtränkung des Nervengewebes mit Fixierflüssigkeit verhindert hätte und aus diesem Grunde entfernt werden mußte. Von Nachteil für die Qualität der histologischen Präparate war bei diesem Vorgehen allerdings die Tatsache, daß die durch die Spülung des Nerven in Xylol vor allem oberflächlich verhärteten Gewebeschichten sich nur schwer schneiden ließen und unter dem Mikrotommesser manchmal splitterten und ausfransten.

Im 2. Experiment konnte vor der Fixierung auf dieses Spülbad verzichtet werden, da ich in diesem Versuch keine neurophysiologischen Untersuchungen durchgeführt habe.

3.3.2 Färbung und qualitative Auswertung

Von allen fixierten Nerven wurden nach Entwässerung des Gewebes in einer aufsteigenden Alkoholreihe und Einbettung in Paraffinblöcke Längsschnitte angefertigt, nach Entfettung und erneuter Wässerung auf verschiedene Weisen gefärbt und auf Objektträger aufgezogen.

Hämatoxylin-Eosin-Färbungen (H. E.) (15) und van-GIESON-Färbungen (v. G.) (15) von Schnitten der rechten und linken Nerven erlaubten dabei vor allem die vergleichende Betrachtung der Zellkerne und des Bindegewebes, während die im Vorversuch und im 1. Experiment ausschließlich von den rechten Nerven angefertigten BODIAN-Versilberungen (15) und Markscheidendarstellungen nach HEIDENHAIN-WÖLCKE (M.S.) (15) Aufschluß über das feingewebliche Bild der Nervenaxone bzw. der Markscheiden, also der Nervenfasern insgesamt, geben sollten. Im 2. Experiment standen mir BODIAN- und Markscheidenfärbungen auch der linken Nerven zur Verfügung.

3.3.3 Quantitative Auswertung

Von den Präparaten des Vorversuchs und des 1. Experiments habe ich die BODIAN- und Markscheidenfärbungen der rechten Nerven-

längsschnitte (42) ausgezählt, im 2. Experiment noch zusätzlich auch die der linken intakten Nerven.

In den BODIAN-Präparaten ermittelte ich mehrfach und an verschiedenen Stellen ohne Rücksicht auf das Axonkaliber die Anzahl aller, eine Eichstrecke bestimmter Länge schneidender junger Nervenfasern, in den M.S.-Darstellungen die Anzahl aller sichtbaren, frisch bemarkten Fasern, die die Eichstrecke kreuzten.

Bei der Zählung selbst bin ich im einzelnen wie folgt vorgegangen:
Zunächst habe ich Zahlen- und Buchstabenkennzeichnung der histologischen Präparate sowohl der Versuchs- als auch der Kontrolltiere überklebt, die Präparate dann gründlich durchmischt und sie dann durchlaufend numeriert.

Die Auszählung erfolgte bei den Präparaten der Quetschungsversuche in einem Bereich, der etwa von der Quetschungszone bis zum poplitealen Bezirk des Nervus ischiadicus reichte, in ähnlicher Weise habe ich in den Präparaten des "Kryoversuchs" die Faseranzahl etwa der distalen retrofemoralen Ischiadicusabschnitte bestimmt.

Gezählt habe ich in jedem Präparat der Quetschungsversuche pro Zähldurchgang an 5 verschiedenen, bei mäanderförmiger Durchmusterung der Nervenstrecke zufällig ausgewählten Stellen, bei insgesamt 5 Zähldurchgängen. In den Präparaten des 2. Experiments habe ich bei insgesamt nur 3 Zähldurchgängen pro Präparat an 5 verschiedenen Stellen des Nervenstammes pro Zähldurchgang die Fasern ausgezählt.

Die Zählstrecke des 10fach vergrößernden ZEISS-Meßokulars umfaßte 10 Teilstriche, die auf eine in 100 Abschnitte unterteilte, 1 Millimeter lange Eichstrecke projiziert und durch ein 40fach vergrößerndes Mikroskopobjektiv betrachtet, genau 25/100 mm der Eichstrecke entsprachen.

Vor jedem Zählvorgang drehte ich das Meßokular so im Mikroskoptubus, daß die in das Gesichtfeld eingeblendete Zählstrecke zu den betrachteten Nervenfaserbündeln etwa perpendikulär orien-

tiert war.

Dann habe ich alle Fasern gezählt, die die Zählstrecke kreuzten und damit bei jedem Zählvorgang die Anzahl der Fasern pro 25/100 mm Nervenquerdurchmesser ermittelt.

Während jeder Zählung habe ich die Einstellung der Mikrometerschraube und damit die Fokusebene des Beobachtungssystems nicht mehr verändert, um eine Faserzählung in verschiedenen Bildebenen der betrachteten Längsschnitte zu vermeiden (42).

Da ich bei der Auswertung der Präparate auf micht selbst angewiesen war, erstreckte sich die Auszählung über mehrere Monate. Vor Beginn eines neuen Zähldurchgangs habe ich es vermieden, die Zählergebnisse des vorausgegangenen Zähldurchganges anzusehen, um Beeinflussungen der anstehenden Zählung durch die alte auszuschließen.

Nach Abschluß der Auszählung aller Präparate eines Versuchs habe ich für jedes Präparat aus seinen ihm zugeordneten Zählwerten aller Zähldurchgänge den Durchschnitt errechnet. Jedem Präparat war damit als Ergebnis aller Zählungen eine durchschnittliche Faseranzahl pro 25/100 mm Nervenquerdurchmesser zugeordnet.

Da ich vom rechten Nerven (im 2. Experiment auch vom linken Nerven) ein- und desselben Tieres mehrere BODIAN- bzw. M.S.-Präparate ausgezählt hatte,habe ich aus allen denjenigen durchschnittlichen Zählwerten der Präparate, die vom selben Nerven eines Tieres stammten, einen Gesamtdurchschnitt errechnet.

Damit war jedem Tier als Ergebnis aller Zählungen eine durchschnittliche Faseranzahl pro 25/100 mm Querdurchmesser seines untersuchten Nerven zugeordnet.

Zuletzt habe ich dann die so ermittelten durchschnittlichen Zählwerte aller Tiere, die ursprünglich zur Versuchsgruppe gehörten, zu einem Mittelwert der Versuchstiergruppe zusammengefaßt und diesen dem auf die gleiche Weise bestimmten Mittelwert der Kontrolltiergruppe gegenübergestellt.

D. Ergebnisse

1. Einleitende Bemerkungen zur Verarbeitung der Meßdaten

Die erstellten Meßreihen der VT-Gruppe sollten mit entsprechenden Meßreihen der KT-Gruppe verglichen werden.

Dazu habe ich zu jeder Meßreihe als Lagemaßzahl den Mittelwert $\bar{x}$ errechnet (Mittelwert $\bar{x}$ der Stichprobe) und diesen Wert als eine ausreichend genaue Schätzung des Lageparameters μ der zugehörigen Grundgesamtheit (Mittelwert μ der Grundgesamtheit) aufgefaßt. Mit Bezug auf diesen Parameter testete ich dann die Nullhypothese $H_o: \mu_{VT} = \mu_{KT}$ gegen die Alternativhypothese $H_1: \mu_{VT} \neq \mu_{KT}$.

(Explizit formuliert lautet H_o: Hinsichtlich der geprüften Eigenschaften, wie z. B. der Qualität der vermittelten motorischen und sensiblen Funktionen, der Reizschwellen, der SAP-Amplituden, der Leitgeschwindigkeiten und der Faseranzahl unterscheiden sich die Nervi ischiadici magnetfeldbehandelter VT nicht von den Nervi ischiadici der KT. Und H_1: Bezüglich der geprüften Eigenschaften besteht zwischen VT-Ischiadici und KT-Ischiadici ein Unterschied in der einen oder anderen Richtung.)

Als Irrtumswahrscheinlichkeit, d. h. als Wahrscheinlichkeit für eine irrtümliche Ablehnung der an und für sich gültigen Nullhypothese habe ich gerade noch 5 Prozent ($\alpha = 0{,}05$) akzeptiert.

Über die Richtung eines potentiellen Unterschieds zwischen VT- und KT-Gruppe wurden keine Annahmen gemacht, die Fragestellung war also zweiseitig. Da in den Versuchen der Stichprobenumfang klein war und mit Bestimmtheit nicht festgelegt werden konnte, daß die Voraussetzungen für die Anwendung parametrischer Testverfahren (77/62) erfüllt waren, habe ich in allen Fällen zur Prüfung der Hypothesen den "verteilungsunabhängigen" (62) U-Test (77/45/18/63) durchgeführt. Dabei habe ich a priori angenommen, daß die Stichproben von (Meß- und Zähl-)Daten aus Grundgesamtheiten mit gleicher Verteilungsform stammten und damit die grundlegende Bedingung für die Anwendung des U-Tests (62) erfüllt war.

Weil die Stichprobenumfänge klein waren und in manchen Meßreihen der Verdacht auf extreme Werte nicht von der Hand zu weisen war, habe ich mich bei der Angabe von Streumaßen zu den Meßreihen auf die Errechnung der Spannweite (SpW = Differenz aus größtem und kleinstem Wert der Meßreihe) und auf die Bestimmung der mittleren absoluten Abweichung (MAA = $\frac{\sum |x_i - \bar{x}|}{n}$.) beschränkt. Zusätzlich habe ich mit Hilfe der MAA und einer Faktorentabelle (SACHS, S. 200, Tab. 49) auch noch den 95 %-Vertrauensbereich für μ berechnet, also dasjenige Intervall um die Lagemaßzahl $\bar{x}$ der Stichprobe, das mit 95 % Wahrscheinlichkeit den die Grundgesamtheit charakterisierenden Lageparameter μ einschließt (95 % - VB = $\bar{x} \pm k \cdot$ MAA).

2. Klinische Untersuchungsergebnisse

2.1 Hautveränderungen und Muskelatrophie

2.1.1 Vorversuch

2 Kontrolltiere (KT) und 3 Versuchstiere (VT) zeigten 5 bis 7 Tage nach Läsion etwa reiskorngroße bläulich-rötliche Verfärbungen am Pfotenrücken rechts, an 1 VT und 2 KT waren kleinfleckige, blutig tingierte, an Ulzerationen erinnernde Hauterscheinungen an der rechten Pfote erkennbar. 1 VT und 1 KT hatten sich bis Versuchsende die kleine bzw. die drei äußeren Zehen der rechten Pfote abgefressen.

Nach etwa 10 bis 12 Tagen waren die Hauterscheinungen bei allen Tieren in Rückbildung bzw. die Pfotenverstümmelungen in Sekundärheilung begriffen.

Bei Versuchsende hatte ich sowohl bei den VT, als auch bei den KT den Eindruck, daß die Unterschenkelmuskulatur der rechten Hinterextremität im Vergleich zur linken Seite etwas schmächtiger geworden war, konnte dies aber nicht mit Bestimmtheit feststellen.

2.1.2 1. Experiment:

Bereits nach ca. 4 Tagen waren bei 3 VT und 2 KT bläuliche, teilweise unscharf begrenzte, fleckförmige Verfärbungen an der dorsalen Pfotenhaut über den Zehengrundgelenken rechts zu erkennen, nach 6 Tagen bei 5 VT und 4 KT mehr oder weniger deutlich ausgeprägt, bei 1 VT und 1 KT war diesbezüglich nichts zu sehen. Nach ca. 14 Tagen verschwanden die Hauterscheinungen allmählich. An 2 KT und 1 VT waren nach 20 Tagen an den Zehen kleinste, streifenförmige, schmierig belegte und etwas blutig tingierte Ulzerationen zu entdecken, bei 2 VT waren gegen Versuchsende die Zehen der rechten Pfote leicht geschwollen und etwas bläulich angelaufen. Die Verschmächtigung der rechten Unterschenkelmuskulatur war bei VT und KT unterschiedslos deutlich tastbar.

2.1.3 2. Experiment:

Abgesehen von wenigen Ausnahmen hatten sich bei den meisten VT und KT bereits wenige Tage nach Nervenläsion stecknadelkopf- bis reiskorngroße rundliche, relativ scharf begrenzte Hautveränderungen gebildet, die flach über das Hautniveau erhabenen, blankpolierten Wärzchen von cremig-rötlicher und trüber Färbung ähnelten, vereinzelt auch wie opake glatte kleine Blutkrusten von stumpfem, glasigem Aspekt aussahen, und vorzugsweise in der dorsalen Pfotenhaut rechts, knapp über den Basen der 3. und 4. Zehengrundphalangen lokalisiert waren.

Nach ca. 12 Tagen waren diese Hautveränderungen bei VT und KT gleichermaßen verschwunden oder wenigstens deutlich in Rückbildung begriffen. Bei einigen VT und KT wies die Pfotenhaut rechts hinten nur kleine, bläulich-rote Flecke auf, oder einige Zehen der rechten Pfote oder die Pfote in toto waren geschwollen und livide verfärbt.

Bis Versuchsende hatten sich 3 VT und 2 KT eine bis drei der äußeren Zehen der rechten Pfote teilweise oder vollständig abgefressen. Die Unterschenkelmuskelatrophie war bei VT und KT ohne Unterschied bis Versuchsende deutlich tastbar.

2.2. Motorik

2.2.1 Bewegung, Stand und Kratzreflex

2.2.1.1 Vorversuch:

VT und KT konnten sich auch bei Versuchsende beim Herumlaufen und Aufrichten in Männchenstellung rechts hinten nur mit der Pfotenhacke unterstützen. Der rechte Vorderfuß bzw. die Zehen ließen jeden Tonus vermissen. Beim Kratzen mit der rechten Hinterextremität ermüdeten die Tiere rasch, unterbrachen das Putzen oft und es fehlte deutlich die Fähigkeit zur Pfotensupination.

Die Zehen der rechten Pfote blieben schlaff und kraftlos,sowohl beim Kratzen,als auch bei der Reinigung durch den Mund des Tieres.

2.2.1.2 1. Experiment:

Nach 18 bis 20 Tagen konnten sowohl VT, als auch KT ihre rechte Pfote mit der ganzen Innenfläche auf den Boden aufsetzen und ihr rechtes Sprunggelenk (am rechten Hinterbein) in einer Dorsalextensionsstellung aktiv fixieren. Eine willkürliche Zehenspreizung war bei allen Tieren, allerdings nur andeutungsweise, zu erkennen.

Nach ca. 20 Tagen unterschied sich der Bewegungsablauf der rechten Hinterextremität beim Kratzreflex nur noch unwesentlich von dem der linken: die Tiere konnten ihre rechte Pfote supinieren und die Zehen andeutungsweise in Streckhaltung und Hohlhandstellung fixieren. Dennoch ließ eine raschere Ermüdung des rechten Hinterbeins immer noch auf die vorausgegangene Lähmung schließen.

2.2.1.3 2. Experiment:

Nach etwa 20 Tagen setzten die meisten VT und KT ihre rechte Pfote wieder mit der ganzen Innenfläche auf, aber eine aktive Zehenspreizung war bei keinem Tier zu erkennen. Beim Kratzreflex war die Schlagfrequenz auf beiden Seiten gleich, wenn auch die Ausdauer auf der rechten Hinterseite noch reduziert schien. Pfotensupination war bei allen Tieren andeutungsweise möglich, die Zehen aber ließen keinen Tonus erkennen.

2.2.2 Greifreflexe (GR), Zehenspreizung bzw. Krallenhandstellung (ZK) und Gastrocnemiustonus (GT)

GR, ZK und GT der rechten Hinterextremität wurden, wie bereits ausgeführt, nach 0 = nichts fühl- oder sichtbar, 1 = andeutungsweise fühl- oder sichtbar, 2 = deutlich fühl- oder sichtbar, 3 = normal, bei jedem einzelnen Tier bewertet. Die Punktzahl, die jedes Tier in den 3 Kategorien erhalten hatte, wurde zusammengezählt und sollte den Remissionsgrad der motorischen Leistungen eines Tieres ausdrücken. Aus den Gesamtpunktzahlen der einzelnen Tiere einer Gruppe errechnete ich dann den Punktedurchschnitt der gesamten Gruppe.

Obwohl schon bei einem oberflächlichen Vergleich der durchschnittlichen Punktzahl der VT- und KT-Gruppe ersichtlich ist, daß zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu vermuten sind, habe ich zur Prüfung der Hypothesen einen U-Test durchgeführt. Da die Stichproben klein sind und zwischen den Stichprobenwerten beider Gruppen zahlreiche Rangbindungen vorliegen, mußte ich zu diesem Zweck eine Modifikation des U-Testes, den exakten Rangaufteilungstest von ULEMAN verwenden (LIENERT).

2.2.2.1 1. Experiment

Tabelle 2

K	GT	GR	ZK	E
7	1	0	0	1
10	1	0	0	1
4	2	1	0	3
9	2	1	1	4
1	2	1	0	3
			$\bar{x}_G$	2.4

V	GT	GR	ZK	E
6	2	1	0	3
11	1	0	1	2
2	2	1	0	3
3	2	1	0	3
5	1	1	1	3
8	2	0	0	2
			$\bar{x}_G$	2.7

GT = Gastrocnemiustonus

GR = Greifreflexe

ZK = Zehenspreizung bzw. Krallenhandstellung

K = Kontrolltiere

V = Versuchstiere

E = Gesamtpunktzahl der einzelnen Tiere (minimal 0, maximal 9 Punkte)

$\bar{x}_G$ = Punktedurchschnitt einer Gruppe

Für die aus den zusammengefaßten Stichproben errechneten Prüfgrößen $U_1 = 14$ bzw. $U_2 = 16$ gilt, daß sie bei Gültigkeit von H_0 im Rahmen einer zweiseitigen Fragestellung mit einer Wahrscheinlichkeit $P = 0{,}9242$ zu beobachten sind, d. h. in ca. 92 % aller Fälle wird man bei Gültigkeit der Nullhypothese einen U-Wert wie den aus den Stichproben errechneten beobachten können.

2.2.2.2 2. Experiment

Tabelle 3

K	GT	GR	ZK	E
14	1	0	0	1
8	1	0	0	1
18	2	0	0	2
11	1	0	0	1
6	1	0	0	1
2	1	0	0	1
1	2	1	0	3
16	2	1	0	3
4	1	0	0	1
12	2	0	0	2
			$\bar{x}_G$	1.9

V	GT	GR	ZK	E
7	1	0	0	1
20	2	0	0	2
13	2	0	0	2
3	1	0	0	1
5	1	0	0	1
19	2	0	0	2
17	2	0	0	2
9	1	0	0	1
15	2	1	0	3
10	1	1	0	2
			$\bar{x}_G$	1.7

GT = Gastrocnemiustonus

GR = Greifreflexe

ZK = Zehenspreizung bzw. Krallenhandstellung

K = Kontrolltiere

V = Versuchstiere

E = Gesamtpunktzahl der einzelnen Tiere (minimal 0, maximal 9 Punkte)

$\bar{x}_G$ = Punktedurchschnitt einer Gruppe

Die Wahrscheinlichkeit P, daß bei Gültigkeit der Nullhypothese und bei zweiseitiger Fragestellung eine Prüfgröße U beobachtet wird wie sie aus den zusammengefaßten Stichproben ermittelt wurde ($U_1 = 44$; $U_2 = 56$), beträgt 0,626, d. h. man würde sich mit hoher Wahrscheinlichkeit irren, wollte man unter den gegebenen Umständen die Gültigkeit der Alternativhypothese annehmen.

Zusammenfassung

Da in beiden Experimenten die gerade noch akzeptierte Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bei weitem überschritten wurde, wird übereinkunftsgemäß an der Gültigkeit der Nullhypothese festgehalten und deswegen angenommen, daß hinsichtlich der von den re-

generierten Nervi ischiadici vermittelten motorischen Funktionen am Ende der Regenerationszeit zwischen VT und KT keine Unterschiede bestehen.

2.3 Sensibilität

Im Vorversuch wurde die Schmerzempfindlichkeit der Tiere nicht geprüft. Im 1. und 2. Experiment zeigten VT und KT ohne Unterschied bei Einstechen einer Nadel sowohl in den linken, als auch in den rechten Pfotenrücken der Hinterbeine deutliche Schmerzreaktionen (Wegziehen der Pfote, Kreischen).

3. Neurophysiologische Ergebnisse

3.1 Vorversuch

Die Reizschwellen der Nervi peronaeus et suralis auf beiden Seiten wurde bei jedem Tier ausgedrückt als diejenige Spannung in Volt, bei der der Rechteckstromreiz gerade so stark wurde, daß an den peripheren Ableitpunkten ein SAP registriert werden konnte.

Tabelle 4

	rechts		links	
K	mot	sens	mot	sens
6	0.55	0.65	0.16	0.20
9	0.50	0.55	0.18	0.20
4	0.74	0.71	0.34	0.37
3	0.54	0.70	0.30	0.40
10	0.27	0.74	0.25	0.31
V				
2	0.35	0.80	0.30	0.30
1	0.58	0.58	0.12	0.30
7	0.35	0.45	0.32	0.30
8	0.40	0.40	0.25	0.25
5	0.50	0.50	0.40	0.48

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; Sens = Nervus suralis;

Tab. 5 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 4)

	rechts				links			
	mot		sens		mot		sens	
	V	K	V	K	V	K	V	K
n	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	0.44	0.52	0.55	0.67	0.28	0.25	0.33	0.30
MAA	0.08	0.11	0.12	0.06	0.07	0.06	0.06	0.08
SpW	0.23	0.47	0.40	0.19	0.28	0.18	0.23	0.20

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite;

Tab. 6 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 5, U u. P für die Stichproben aus Tab. 4)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	re-mot	V	0.44 ± 0.13	$0.31 \leq \mu_A \leq 0.57$	8.5	0.420 (U = 8)
B		K	0.52 ± 0.18	$0.34 \leq \mu_B \leq 0.70$		
C	re-sens	V	0.55 ± 0.20	$0.35 \leq \mu_C \leq 0.75$	6	0.222
D		K	0.67 ± 0.10	$0.57 \leq \mu_D \leq 0.77$		
E	li-mot	V	0.28 ± 0.12	$0.16 \leq \mu_E \leq 0.40$	10	0.690
F		K	0.25 ± 0.10	$0.15 \leq \mu_F \leq 0.35$		
G	li-sens	V	0.33 ± 0.10	$0.23 \leq \mu_G \leq 0.43$	12	1.0
H		K	0.30 ± 0.13	$0.17 \leq \mu_H \leq 0.43$		

V = Versuchstiergruppe; K = Kontrolltiergruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann.

In den folgenden Tabellen sind die Reizschwellen der rechten Nerven als ein Vielfaches der Reizschwellen der linken gesunden Nerven ausgedrückt:

Tabelle 7

k	mot	sens
6	3.44	3.25
9	2.78	2.75
4	2.18	1.92
3	1.80	1.75
10	1.08	2.39
V		
2	1.17	2.67
1	4.8	1.93
7	1.09	1.50
8	1.60	1.60
5	1.25	1.04

Tabelle 8 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 7)

	mot		sens	
	V	K	V	K
n	5	5	5	5
$\bar{x}$	1.98	2.26	1.75	2.41
MAA	1.13	0.68	0.44	0.47
SpW	3.71	2.36	1.63	1.50

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; Sens = Nervus suralis; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite;

Tabelle 9 (95 % - VB für die $\bar{x}$ aus Tabelle 8, U und P für die Stichproben aus Tab. 7)

			$\bar{x} \pm k \cdot MAA$	95 % - VB für μ	U	P
A	mot	v	1.98 ± 1.88	$0.10 \leq \mu_A \leq 3.86$	9	0.548
B		k	2.26 ± 1.13	$1.13 \leq \mu_B \leq 3.39$		
C	sens	v	1.75 ± 0.73	$1.02 \leq \mu_C \leq 2.48$	5	0.150
D		k	2.41 ± 0.78	$1.63 \leq \mu_D \leq 3.19$		

V = Versuchstiergruppe; K = Kontrolltiergruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann

Der Messung der Leitgeschwindigkeiten stellten sich im Vorversuch große methodische Schwierigkeiten in den Weg, die darin begründet lagen, daß die Ableitung der Nervenaktionspotentiale durch die Überlagerung von Muskelaktionspotentialen empfindlich gestört wurde. Nachdem wir, um die störenden Muskelaktionspotentiale auszuschalten, den Nervus ischiadicus oberhalb der Reizelektrode und unterhalb der Ableitelektroden durchschnitten und damit die Verbindungen des Nerven zum Rückenmark und zu den peripheren Effektoren gekappt hatten, mußten wir feststellen, daß innerhalb von 20 Minuten nach Durchschneidung an den Ableitelektroden auch bei noch so intensiver Reizung des Nerven keine SAP mehr nachzuweisen waren. Dies ließ sich vermutlich auf die Tatsache zurückführen, daß mit der proximalen und distalen Durchschneidung der Nerven, deren äußeres Gefäßversorgungssystem bereits durch die Präparation zerstört worden war, auch die intraneuralen Gefäßstraßen unterbrochen wurden und die in der Folgezeit eintretende komplette Ischämie bzw. Asphyxie zu einem totalen Leitungsblock geführt hat (104/56/65/66).

Leitgeschwindigkeit und Amplituden der Nerven-SAP konnten deswegen in diesem Versuch nicht verläßlich bestimmt werden.

3.2. 1. Experiment

3.2.1 Reizschwellen: (in Volt)

Tabelle 10

	rechts		links	
K	mot	sens	mot	sens
7	0.55	0.60	0.10	0.28
10	0.31	0.56	0.20	0.50
4	0.61	0.68	0.45	0.50
9	0.25	0.50	0.17	0.30
1	0.22	0.60	0.17	0.30
V				
6	0.45	0.80	0.25	0.80
11	0.25	0.50	0.25	0.40
2	0.45	0.70	0.30	0.50
3	0.50	0.60	0.27	0.35
5	0.35	0.60	0.20	0.40
8	0.30	0.50	0.21	0.30

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite;

Tabelle 11 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 10)

	rechts				links			
	mot		sens		mot		sens	
	V	K	V	K	V	K	V	K
n	6	5	6	5	6	5	6	5
$\bar{x}$	0.38	0.39	0.62	0.59	0.25	0.22	0.46	0.38
MAA	0.08	0.15	0.09	0.05	0.03	0.09	0.13	0.10
SpW	0.25	0.39	0.30	0.18	0.10	0.35	0.50	0.22

Tabelle 12 (95 % - VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 11, U und P für die Stichproben aus Tab. 10)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	re-mot	V	0.38 ± 0.11	$0.27 \leq \mu_A \leq 0.49$	14.5	0.930 (U = 14)
B		K	0.39 ± 0.25	$0.14 \leq \mu_B \leq 0.64$		
C	re-sens	V	0.62 ± 0.13	$0.49 \leq \mu_C \leq 0.75$	13	0.792
D		K	0.59 ± 0.08	$0.51 \leq \mu_D \leq 0.67$		
E	li-mot	V	0.25 ± 0.04	$0.21 \leq \mu_E \leq 0.29$	6.5	0.126 (U = 6)
F		K	0.22 ± 0.15	$0.07 \leq \mu_F \leq 0.37$		
G	li-sens	V	0.46 ± 0.18	$0.28 \leq \mu_G \leq 0.64$	10	0.428
H		K	0.38 ± 0.17	$0.21 \leq \mu_H \leq 0.55$		

V = Versuchsgruppe; K = Kontrollgruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann

Wiederum sind in den folgenden Tabellen die Reizschwellen der rechten regenerierten Nerven als ein Vielfaches der Reizschwellen der linken gesunden Kontrollnerven ausgedrückt:

Tab. 13

K	mot	sens
7	5.50	2.14
10	1.55	1.12
4	1.36	1.36
9	1.47	1.67
1	1.29	2.00
V		
6	1.80	1.00
11	1.00	1.25
2	1.50	1.40
3	1.85	1.71
5	1.75	1.50
8	1.43	1.67

Tab. 14 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 13)

	mot		sens	
	V	K	V	K
n	6	5	6	5
$\bar{x}$	1.56	2.23	1.42	1.66
MAA	0.25	1.30	0.21	0.33
SpW	0.85	4.21	0.71	1.02

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite

Tab. 15 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 14, U und P für die Stichproben aus Tab. 13)

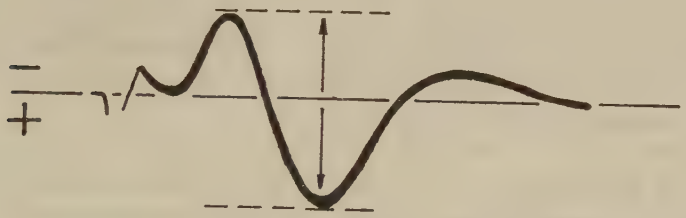
			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	mot	V	1.56 ± 0.35	$1.21 \leq \mu_A \leq 1.91$	13	0.792
B		K	2.23 ± 2.16	$0.07 \leq \mu_B \leq 4.39$		
C	sens	V	1.42 ± 0.29	$1.13 \leq \mu_C \leq 1.71$	10.5	0.428 (u = 10)
D		K	1.66 ± 0.55	$1.11 \leq \mu_D \leq 2.21$		

V = Versuchstiergruppe; K = Kontrolltiergruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann

3.2.2 Amplituden der SAP (nach supramaximaler Reizung der Nerven)

Die Amplituden der SAP habe ich aus dem Abstand zwischen den Scheitelpunkten der 1. und 2. Potentialschwankung der SAP ermittelt:

5. Abb.



Die in Millivolt angegebenen Amplituden waren im einzelnen:

Tab. 16

	rechts		links	
K	mot	sens	mot	sens
7	360	130	3000	800
10	300	75	6400	120
4	320	460	6200	1700
9	920	100	2400	600
1	1200	190	5800	560
V				
6	1550	400	3900	1100
11	840	110	8600	1450
2	1250	540	3800	380
3	400	240	9200	180
5	920	245	5000	680
8	800	80	6200	3700

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis

Tab. 17 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 16)

	rechts				links			
	mot		sens		mot		sens	
	V	K	V	K	V	K	V	K
n	6	5	6	5	6	5	6	5
$\bar{x}$	960	620	269	191	6117	4760	1248	756
MAA	293	352	134	108	1883	1648	884	395
SpW	1150	900	460	385	5400	4000	3520	1580

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite;

Tab. 18 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 17, U und P für die Stichproben aus Tab.16)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	re-mot	V	960 ± 410	$550 \leq \mu_A \leq 1370$	7.5	0.178 (U = 7)
B		K	620 ± 584	$36 \leq \mu_B \leq 1204$		
C	re-sens	V	269 ± 188	$81 \leq \mu_C \leq 457$	10	0.428
D		K	191 ± 179	$12 \leq \mu D \leq 370$		
E	li-mot	V	6117 ±2636	$3481 \leq \mu_E \leq 8753$	10.5	0.428 (U = 10)
F		K	4760 ±2736	$2024 \leq \mu_F \leq 7496$		
G	li-sens	V	1248 ±1238	$10 \leq \mu_G \leq 2486$	12	0.662
H		K	756 ± 656	$100 \leq \mu_H \leq 1412$		

V = Versuchstiergruppe; K = Kontrolltiergruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann.

In den folgenden Tabellen sind die SAP-Amplituden der rechten regenerierten Nerven in Prozent der SAP-Amplituden der linken Kontrollnerven ausgedrückt:

Tab. 19

K	mot	sens	
7	12.00	16.25	
10	4.69	62.50	
4	5.16	27.06	
9	38.33	16.67	
1	20.69	33.93	
V			
6	39.74	36.36	
11	9.77	7.59	
2	32.89	*142.11	36.36
3	4.35	*133.33	36.36
5	18.40	36.03	
8	12.90	2.16	

Tab. 20 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab.19)

	mot		sens	
	V	K	V	K
n	6	5	6	5
$\bar{x}$	19.68	16.17	25.81	31.28
MAA	11.10	10.67	13.96	13.55
SpW	35.59	33.64	34.20	46.25

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis;

Die mit * bezeichneten Werte wurden als Extremwerte eingestuft: nach einem von WINSOR empfohlenen Verfahren habe ich alle Werte der Stichprobe nach aufsteigender Größe geordnet und die beiden Ausreißerwerte durch den unmittelbar benachbarten Wert ersetzt.

Tab. 21 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 20; U u. P für die Stichproben aus Tab.19)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	mot	V	19.68 ± 15.54	$4.14 \leq \mu_A \leq 35.22$	13	0.792
B		K	16.17 ± 17.71	$0 \leq \mu_B \leq 33.88$		
C	sens	V	25.81 ± 19.54	$6.27 \leq \mu_C \leq 45.35$	14	0.930
D		K	31.28 ± 22.49	$8.79 \leq \mu_D \leq 53.77$		

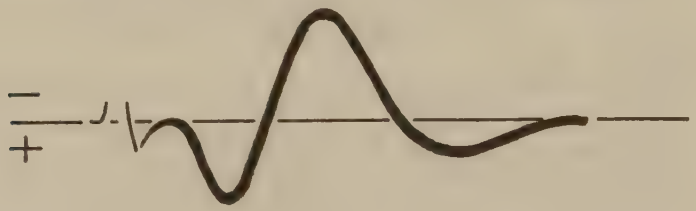
V = Versuchstiergruppe; K = Kontrolltiergruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann

3.2.3 Nervenleitgeschwindigkeit

3.2.3.1 Die abgeleiteten SAP - Ihre Konfiguration und deren Interpretation

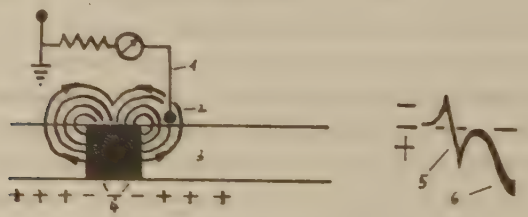
Eine monopolare extrazelluläre Ableitung, bei der die "aktive" Elektrode dem erregbaren Gewebe anliegt, während die "indifferente" Referenzelektrode vom Ableitpunkt entfernt in das Unterhautgewebe plaziert ist, registriert am in situ belassenen Nerven triphasische SAP (22/32/75).

6. Abb.



Diese triphasische Konfiguration der SAP hängt mit dem extrazellulären Stromfluß um einen depolarisierten erregten Gewebeherd zusammen: während in der Erregungszone ein Strom vom Außenraum in das Zellinnere fließt ("sink"), fließen in den unmittelbar an die Erregungszone grenzenden unerregten Nervenabschnitten Ströme von innen nach außen ("source") (22/32/29):

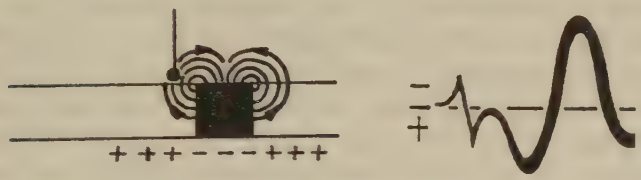
7. Abb.



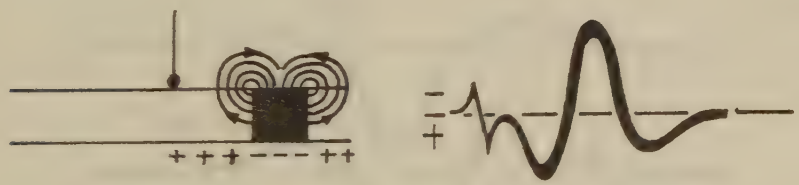
1= Ableitelektrode
2= Stromschleifen
3= Axon
4= Erregungszone
5= Reizartefakt
6= Potentialphasen

Die Erregungszone mit ihrem elektrischen Feld wandert auf die Ableitelektrode zu. Diese registriert ein positives Potential.

Liegt die Erregungszone dann mit ihrem Zentrum unter der Ableitelektrode, so registriert diese ein negatives Potential.



Hat die Erregungszone die Ableitelektrode passiert, registriert diese wieder ein positives Potential.



Wenn sich die Erregungszone von der Ableitstelle entfernt hat, wird über die aktive Elektrode kein Potential mehr abgeleitet.

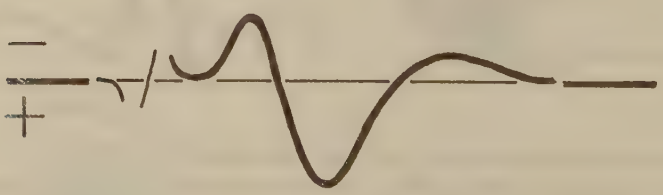
Aus dieser Darstellung nach GANONG ist zu ersehen, daß der Augenblick, in dem die Depolarisationswelle gerade die Ableitelektro-

de erreicht, sich in der Umkehrbewegung des triphasischen SAP von dem 1. positiven Gipfel zur Spitze der darauffolgenden Negativität widerspiegelt.

In diesem Sinne empfiehlt WOODBURY zur Errechnung von Nervenleitgeschwindigkeiten aus triphasisch konfigurierten SAP, die Latenz als die Zeitspanne zwischen Reizartefakt und dem Umschlagpunkt des Kurvenzuges von der Positivität zur Negativität zu definieren. Aus der Zeitspanne zwischen Reizartefakt und dem erwähnten Umschlagpunkt und der Entfernung zwischen Reizkathode und Ableitelektrode läßt sich also eine durchschnittliche Leitgeschwindigkeit für die einzelnen Nerven errechnen.

In den Ableitungen des 1. Experiments haben wir sowohl an den rechten, als auch an den linken Nerven triphasisch konfigurierte SAP abgeleitet, bei denen die Potentialgipfel genau um 180 Grad um die Isoelektrische geklappt waren: wenn die Erregungsfront auf die Ableitelektrode zulief, registrierten wir im Kathodenstrahloszillogramm eine negative Schwankung, war sie unter der Ableitelektrode, einen positiven Gipfel, und hatte sie die Ableitelektrode gerade passiert, wiederum eine negative Auslenkung. Dies hatte seinen einfachen Grund darin, daß wir das zu registrierende Signal mit einer exakt vertauschten Polung auf die Eingänge des Kathodenstrahloszillographen-Vertikalverstärkers gelegt haben:

8. Abb.



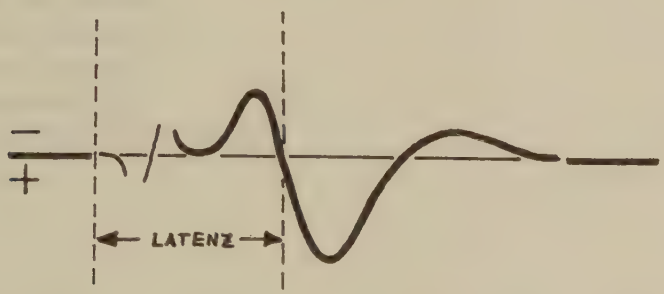
Trotz der Tatsache, daß sich die abgeleiteten Nerven aus Fasern mit unterschiedlicher Leitgeschwindigkeit zusammensetzen, konn-

ten wir dennoch ein einheitlich konfiguriertes SAP ableiten. Dies hängt mit der relativ geringen Entfernung zwischen Reizkathode und Ableitelektrode zusammen: auf die kurzen Distanzen von nur ca. 27 mm (motorischer Ast) bzw. 38 mm (sensibler Ast) ist die theoretisch zu erwartende Gipfeldispersion des SAP noch viel zu gering, als daß sie in einer Ableitung registriert werden könnte, d. h. die Erregungswelle, die über den Nerven läuft, ist noch weitgehend einheitlich und wird als ein kompaktes SAP abgeleitet.

3.2.3.2 Ergebnisse der Leitgeschwindigkeitsbestimmungen (bei supramaximaler Nervenreizung)

Der Beginn des Reizartefaktes war nicht immer exakt festzulegen. Zur Errechnung der Leitgeschwindigkeiten habe ich deshalb die Latenzen vom Startpunkt der Horizontalablenkung des Kathodenstrahls an bis zum Umschlagpunkt von der negativen Phase in die Positivität bestimmt (siehe 9. Abb.). Dieses Vorgehen ist mit einem nur geringen Fehler verbunden, da wir am Kathodenstrahloszillographen eine äußerst kurze "delay" (zeitlicher Abstand zwischen Triggerimpuls und Anstiegsflanke des Rechteckreizstromes) von nur 0,04 msec gewählt hatten.

9. Abb.



Distanzen zwischen den Reiz- und Ableitelektroden, Latenzen und die sich daraus ergebenden Leitgeschwindigkeiten in Meter pro Sekunde sind in den folgenden Tabellen aufgelistet. (Bei den mit * bezeichneten Nerven konnten keine Leitgeschwindigkeiten be-

rechnet werden, da deren abgeleitete Potentiale im wesentlichen eingipflig waren. Diese eingipfligen Potentiale stellen vermutlich Verletzungspotentiale dar, die immer dann auftreten, wenn die einem verletzten und dadurch teildepolarisiertem Nervengewebe anliegende Ableitelektrode in den Einflußbereich des Quellpotentials eines auf sie zulaufenden Aktionspotentials gerät (22). Die Verletzung der Nerven kann z. B. bei der Präparation geschehen oder dadurch bedingt sein, daß die Nervenstränge zu straff über den Draht der Ableitelektrode gespannt wurden.):

Tab. 22

links	mot			sens		
K	Dist.	Lat.	LG	Dist.	Lat.	LG
7	24.5	0.7	35.0	29	*	*
10	24	0.68	35.29	33	*	*
4	24	0.5	48.0	34	0.85	40.0
9	26	0.48	54.17	33	1.3	25.38
1	27	0.52	51.92	32	1.12	28.57
V						
6	23	0.52	44.23	35	1.4	25.0
11	27	0.64	42.19	34	1.35	25.19
2	21.5	0.5	43.0	32	1.0	32.0
3	28	0.48	58.33	31	1.06	29.25
5	28	0.6	46.67	37	1.26	29.37
8	22	0.44	50.0	21	0.68	30.88

K = Kontrolltiere;

V = Versuchstiere;

mot = Nervus peronaeus;

sens = Nervus suralis;

Dist.= Distanz in mm

Lat. = Latenz in msec

LG = Leitgeschwindigkeit in m/sec

Tab. 23

rechts	mot			sens		
K	Dist.	Lat.	LG	Dist.	Lat.	LG
7	25	1.5	16.67	32	*	*
10	24	1.5	16.0	35	3.5	10.0
4	25	1.75	14.29	31.5	2.6	12.12
9	21	1.0	21.0	38	2.2	17.27
1	22	1.1	20.0	34	2.8	12.14
V						
6	26	1.25	20.8	33	2.8	11.79
11	23	1.3	17.69	35	2.8	12.5
2	26	1.5	17.33	30	2.95	10.17
3	26	1.5	17.33	30	2.2	13.64
5	24	1.5	16.0	35	3.1	11.29
8	24	1.7	14.12	33	*	*

K = Kontrolltiere;

V = Versuchstiere;

mot = Nervus peronaeus;

sens = Nervus suralis;

Dist. = Distanz in mm

Lat. = Latenz in msec

LG = Leitgeschwindigkeit in m/sec

Tab. 24 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Tabellen 22 und 23)

	rechts				links			
	mot		sens		mot		sens	
	V	K	V	K	V	K	V	K
n	6	5	5	4	6	5	6	3
$\bar{x}$	17.21	17.59	11.88	12.88	47.40	44.88	28.62	31.32
MAA	1.44	2.33	0.95	2.19	4.51	7.78	2.35	5.79
SpW	6.68	6.71	3.47	7.27	16.14	19.17	7.0	14.62

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite;

Tab. 25 (95%-VB für die $\bar{x}$ aus Tab.24, U und P für die Stichproben aus den Tab. 22 u. 23)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	re-mot	V	17.21 ± 2.02	$15.19 \leq \mu_A \leq 19.23$	14.5	0.93 (U = 14)
B		K	17.59 ± 3.87	$13.72 \leq \mu_B \leq 21.46$		
C	re-sens	V	11.88 ± 1.58	$10.3 \leq \mu_C \leq 13.46$	9	0.904
D		K	12.88 ± 4.73	$8.15 \leq \mu_D \leq 17.61$		
E	li-mot	V	47.40 ± 6.31	$41.09 \leq \mu_E \leq 53.71$	14	0.93
F		K	44.88 ± 12.91	$31.97 \leq \mu_F \leq 57.79$		
G	li-sens	V	28.62 ± 3.29	$25.33 \leq \mu_G \leq 31.91$	8	0.904
H		K	31.32 ± 19.98	$11.34 \leq \mu_H \leq 51.3$		

V = Versuchstiergruppe; K = Kontrolltiergruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit,mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann.

In den folgenden Tabellen ist für jedes Tier die Leitgeschwindigkeit des rechten regenerierten Nerven in Prozent der Leitgeschwindigkeit des kontralateralen gesunden linken Nerven angegeben:

Tab. 26

K	mot	sens
7	47.63	
10	45.34	
4	29.77	30.3
9	38.77	68.05
1	38.52	42.49
V		
6	47.03	47.16
11	41.93	49.62
2	40.3	31.78
3	29.71	46.63
5	34.28	38.44
8	28.24	

Tab. 27 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 26)

	mot		sens	
	V	K	V	K
n	6	5	5	3
$\bar{x}$	36.92	40.0	42.73	46.95
MAA	6.17	5.18	6.09	14.07
SpW	17.32	17.86	17.84	37.75

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; mot = Nervus peronaeus; sens = Nervus suralis; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite

Tab. 28 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 27; U u. P für die Stichproben aus Tab.26)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	mot	V	36.92 ± 8.64	$28.28 \leq \mu_A \leq 45.56$	11	0.536
B		K	40.0 ± 8.6	$31.4 \leq \mu_B \leq 48.6$		
C	sens	V	42.73 ± 10.11	$32.62 \leq \mu_C \leq 52.84$	7	1.0
D		K	46.95 ± 48.54	$0 \leq \mu_D \leq 95.49$		

V = Versuchstiergruppe; K = Kontrolltiergruppe; re-mot = rechter Nervus peronaeus; re-sens = rechter Nervus suralis; li-mot = linker Nervus peronaeus; li-sens = linker Nervus suralis; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann

3.3 Zusammenfassung der neurophysiologischen Messungen

Die elektrophysiologischen Untersuchungen führen sowohl im Vorversuch,als auch im 1. Experiment zu Ergebnissen, die nach der statistischen Prüfung einen Unterschied zwischen VT- und KT-Gruppe bezüglich der Reizschwellen, der SAP-Amplituden und der Nervenleitgeschwindigkeiten nicht erkennen lassen. Es erscheint sinnvoll, an der Gültigkeit der Nullhypothese festzuhalten.

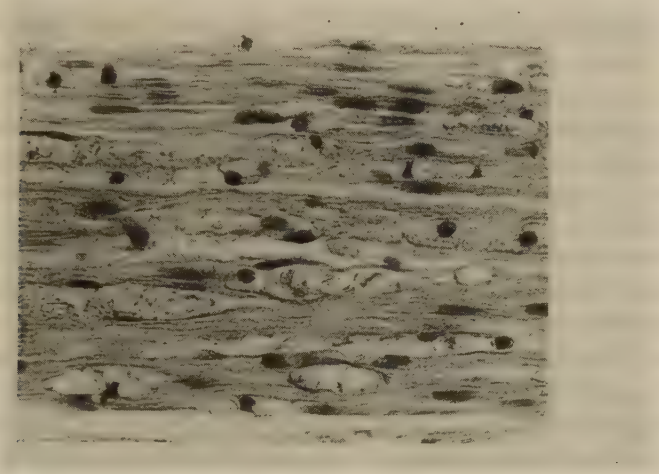


Bild 3 HE, rechter Nerv, Tier Nr. 8,
Vergrößerung 320fach, Vorversuch, siehe Text;

4. Histologische Ergebnisse

4.1 Vorversuch

4.1.1 Befundung der Präparate

Die folgenden Darstellungen beziehen sich auf die rechten Nerven aller Tiere:

H.E. An allen Längsschnitten fallen schon in der Übersicht (Vergr. 10 x 8) sowohl im Bereich der Quetschungsstelle selbst, als auch an den distalen Bezirken eine Überfülle von länglich-ovalen und rundlichen, kräftig blau oder blauviolett gefärbten Kernen (Abräumzellen), sowie zahlreiche blasige oder länglich-wurstförmige Aufhellungen in der unruhig wirkenden, hellrosa bis rot gefärbten und bänderartig strukturierten Gewebematrix auf.

In der stärkeren Vergrößerung (40 x 8) zeigt sich, daß zwischen diesen längsorientierten schmalen Gewebebändern, die unregelmäßig konturiert und vielfach verflochten und gebündelt wirken, längsovale Kerne (der Schwann'schen Zellen), zu lockeren Schwärmen gruppiert und in lockeren Kettenformationen angeordnet, eingeschlossen sind.

Die intensiv blauviolett angefärbten Rundkerne konzentrieren sich mehr am Rande, vielfach auch im Inneren der unregelmäßig zwischen die Gewebebänder eingestreuten blasigen Aufhellungszonen und liegen eingebettet in einer vielfach gestaltlosen Masse feinkörnigen Grieses, der sich an etlichen Stellen aber zu rundlichen, deutlich voneinander abgesetzten Haufen zusammenlagert. Insgesamt erscheinen dadurch die Spaltbildungen zwischen den Bändern erfüllt mit feinkörnig granulierten, sich hintereinander zusammendrängenden oder übereinander geschichteten Zellballen (Abräumzellen, die sich den Trümmerschutt des alten Nervengewebes einverleibt haben).

v. G. Das feingewebliche Bild der v. G.-Präparate entspricht in den ockergelb und bräunlich gefärbten strukturellen Einzelheiten den Befunden, wie ich sie bei den HE-Präparaten bereits dargestellt habe. Einem näheren Vergleich habe ich deswegen die v. G.-Präparate nur im Hinblick auf den Kollagenfasergehalt der Quetschungsstelle und im Bereich der distalen Nervenstrecke unterzogen: Dabei erwies es sich als günstig, eine 8 x 10fache Vergrößerung zu wählen und durch Überdrehen der Mikrometerschraube die Bildschärfe so zu verändern, daß die einzel-

nen Gewebestrukturen etwas unscharf und verschwommen erscheinen. Bei dieser Einstellung präsentiert sich dann das Faserkollagen als eine zartrosa durchscheinende, zwischen die Gewebestrukturen gegossene amorphe Masse.

Die Durchmusterung aller v. G.-Färbungen in der beschriebenen Weise ergab zwischen den KT und den VT keine auffälligen Unterschiede im Ausmaß der fibrotischen Reaktion.

Zusammenfassung:

In den HE- und v. G.-Färbungen aller Nervenpräparate zeigen sich distal der Läsionsstelle die in einer Momentaufnahme festgehaltenen klassischen Befunde der späten Waller'schen Degeneration und der in voller Blüte stehenden Wiederaufbauvorgänge: während sich in den unregelmäßig verstreut auftretenden Ballenbildungen und Ansammlungen von Abräumzellen immer noch die zur Beseitigung des alterierten alten Nervengewebes erforderlichen Abbau- und Abräumvorgänge widerspiegeln, sind die Formierung der Hanken-Büngner'schen Bänder und die damit verbundene Organisation der distalen Nervenstrecke Ausdruck der Bereitstellungsvorgänge, die den von proximal einsprossenden Regeneratfasern das Vordringen in die Peripherie erleichtern.

Der Vergleich zwischen VT und KT ergibt keine Unterschiede.

BODIAN Deutlicher noch, als dies in den HE- und v. G.-Färbungen zum Ausdruck kommt, erscheint das distal der Quetschungslinie gelegene Gewebe schon bei mäßiger Vergrößerung (10 x 8) in unregelmäßig konturierte, mehr oder weniger parallel liegende und locker aneinandergeheftete Längsstreifen untergliedert.

Bei stärkerer Vergrößerung erweisen sich diese längsstreifigen Gewebebänder als zusammengesetzt aus Garben dünnkalibriger junger Axone und den sich an diese Axonregenerate eng anschmiegenden, zu lose zusammenhängenden und vielgliedrigen Geleitzügen gruppierten Schwann'schen Kernen. In willkürlicher Anordnung drängen sich die zahlreichen, länglich-ovalären, zu bauchigen Spindeln aufgetriebenen und zigarrenförmig aufgequollenen, mit Gewebeschutt angefüllten Phagozytenhaufen zwischen die ädrig strukturierten Gewebekabel.

Die nähere Betrachtung der jungen,in einem hellen Braun kräftig angefärbten jungen Fasern zeigt, daß die Mehrzahl der Axone einen im Vergleich zu den ausgewachsenen Achsenzylindern eines gesunden Nerven noch sehr geringen Durchmesser aufweist, wenn auch in den Fasernbündeln immer wieder Axone auffallen, deren dickeres Kaliber auf einen fortgeschritteneren Reifegrad hinweist.

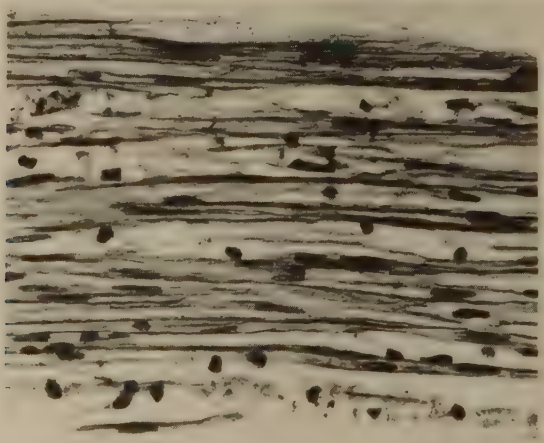


Bild 4 BODIAN, rechter Nerv, Tier Nr. 8, Vergrößerung 320fach, Vorversuch, siehe Text;

MS Bei mittlerer und stärkerer Vergrößerung fallen weit deutlicher als bei den anderen Färbungen die schwarzbläulich gefärbten Klumpen der alten, fragmentierten Markscheiden auf, die sich als zu plumpen Keulen und zu langgestreckten Zylindern aufgedunsene, von blasigen Waben durchsetzte, feintropfige Fettkonglomerate darstellen und erst ca. 1 - 2 mm unterhalb der intensiv schwarzblau gefärbten Masse der intakten Fasern des proximalen, nicht alterierten Stumpfes und auch noch unterhalb der Quetschungszone selbst das distale Stumpfgewebe in massiver Weise durchsetzen. (Sie fehlen dagegen weitgehend in der ca. 2 mm breiten Gewebsbrücke, die den Fächer aus intakten proximalen Fasern und den von klumpigen Markscheidenresten durchsetzten distalen Abschnitt verbindet und sich aus einem schmalen, über die Quetschungszone hinaus auf den proximalen Stamm reichende Saum, aus der Läsionszone selbst und einem darunter gelegenen kurzen Abschnitt des distalen Nervenabschnitts zusammen-

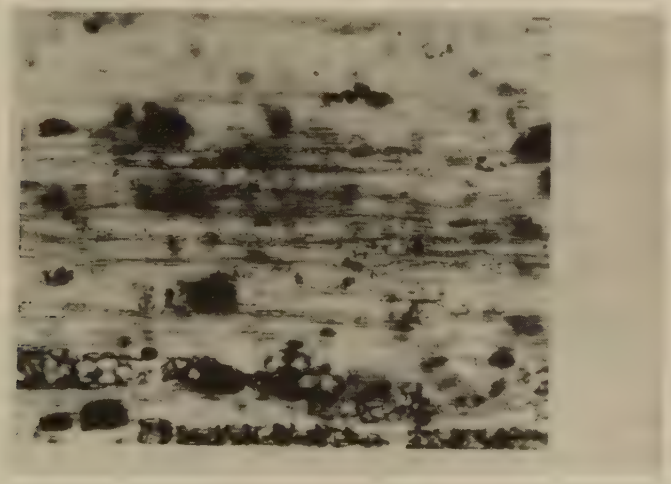


Bild 5 MS, rechter Nerv, Tier Nr. 4, Vergrößerung 320fach, Vorversuch, siehe Text.

setzt. In diesem Abschnitt finden sich zwischen den Bündeln der graublau gefärbten, frisch bemarkten Fasern vorwiegend Myriaden

von rundkernigen, wie Wassertropfen aussehende Zellblasen (Phagozyten), wie sie auch in späteren Phasen der Abräumreaktion nach mehr als 20 Tagen Regenerationszeit im distalen Stumpf auftauchen). In dem Gewirr aus Markballen und Markscheidenfragmenten des distalen Nervenstammes verlieren sich beinahe die Bündel aus jungen, regenerierenden Fasern, deren Markscheiden noch hauchdünn sind und sich in den Präparaten nur undeutlich von dem schmutziggrauen, schlierigen und faserigen Hintergrund abheben.

Zusammenfassung:

Weder in den BODIAN- noch in den MS-Färbungen waren bei einem Vergleich zwischen VT- und KT-Nerven auffällige Unterschiede in den Durchmessern der jungen Nervenfasern des distalen Abschnitts zu bemerken.

Abschließende Bewertung

In allen Präparaten bestätigt der histologische Befund, daß das angestrebte Ziel, unter Vermeidung einer Kontinuitätsunterbrechung eine posttraumatische, innerhalb der alten Hüllstrukturen ablaufende Waller'sche Degeneration im Nerven zu provozieren, erreicht worden ist.

In den Präparaten werden im feingeweblichen Bild regenerative Phänomene sichtbar, die in den Nerven der VT und der KT gleich weit fortgeschritten scheinen: In der Anhäufung der Schwann' schen Zellen und der Myelophagen, im Kollagenfasergehalt der Verletzungszone und des distalen Stumpfes, sowie im Umfang der in den Präparaten noch sichtbaren Abräumvorgänge und der in voller Blüte stehenden Reorganisation der nervösen Substanz (Axonkaliber- und Markscheidenreifung) werden zwischen VT und KT keine Unterschiede sichtbar.

Der Vergleich zwischen den linken Nerven von VT und KT enthüllt keine Besonderheiten: alle HE- und v. G.-Präparate zeigen gesundes Nervengewebe mit normaler Kerneinstreuung und Bindegewebsstruktur.

4.1.2 Ergebnisse der BODIAN- und MS-Zählung

Tab. 29

	rechts	
K	Bod.	MS
6	37.3	21.2
9	38.4	20.1
4	39.7	24.5
3	42.8	24.4
10	41.5	20.7

	rechts	
V	Bod.	MS
2	44.8	24.7
1	38.9	19.2
7	33.7	20.6
8	45.8	24
5	42.3	24.2

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; Bod. = BODIAN-Fasern; MS = Markscheidenhaltige Fasern

Tab. 30 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 29)

	BODIAN	
	V	K
n	5	5
$\bar{x}$	41.1	39.9
MAA	3.84	1.76
SpW	12.1	5.5

MS	
V	K
5	5
22.5	22.2
2.12	1.82
5.5	4.4

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Stichprobenmittel; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite; MS = markscheidenhaltige Fasern; BODIAN = Bodianfasern

Tab. 31 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 30; U u. P für die Stichproben aus Tab.29)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	re-Bod.	V	41.1 ± 6.37	$34.7 \leq \mu_A \leq 47.5$	9	0.548
B		K	39.9 ± 2.92	$37 \leq \mu_B \leq 42.8$		
C	re-MS	V	22.5 ± 3.52	$19 \leq \mu_C \leq 26$	12	1.0
D		K	22.2 ± 3.02	$19.2 \leq \mu_D \leq 25.2$		

K = Kontrolltiergruppe; V = Versuchstiergruppe; re-Bod. = Bodianfasern in den rechten Nervi Ischiadici; re-MS = Markscheidenhaltige Nervenfasern in den rechten Nervi ischiadici; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann.

Die aus den Stichproben errechneten Prüfgrößen U werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nur bei Gültigkeit der Nullhypothese zu beobachten sein, d. h. es erscheint nach den Ergebnissen der Faserzählung als wenig wahrscheinlich, daß ein Unterschied zwischen VT- und KT-Nerven hinsichtlich des Nervenfasergehaltes besteht.

4.2 1. Experiment

4.2.1 Befundung der Präparate

HE Der Längsschnitt durch den Stamm des rechten alterierten Nervus ischiadicus bietet dem Auge des Betrachters weit oberhalb der Quetschungsstelle ein Bild, das dem eines gesunden Nerven weitgehend entspricht: die einzelnen Nervenfasern, die durch ihr Markscheidenäquivalent, das aus groben und ungleichen Maschen gewobene Neurokeratinnetz ein charakteristisches Gepräge erhalten, sind in einer linearen und lückenlosen Anordnung zu einem breiten, als Faszikel anzusprechenden Gewebestreifen gebündelt. Eingestreut in dieses längsgestreifte Gewebeband liegen länglich-ovale bis spindelförmige Kerne (von Schwann'schen Zellen) in einer lockeren Dichte, die mit der Kerndichte eines gesunden, bei gleicher Vergrößerung betrachteten Nervens in etwa übereinstimmt. Bereits knapp über der Quetschungsstelle auf einer Strecke, die vom unmittelbaren Läsionsbezirk ca. 1 - 2 mm auf den proximalen Nervenstamm hinausgreift, insbesondere aber im Bereich der Quetschungszone selbst und weiter distal ergibt sich der Eindruck einer zunehmenden Auflockerung und Desintegration der feingeweblichen Struktur:
Bei mittlerer Vergrößerung (10 x 8) zeigt sich, daß dieser Eindruck vor allem durch eine diffuse Spaltenbildung zwischen bandartigen Gewebestrukturen hervorgerufen und durch eine bei oberflächlicher Betrachtung als unregelmäßig erscheinende massive Einstreuung von längsovalen und runden Kernen noch verstärkt wird.

Die stärkere Vergrößerung enthüllt, daß diese rundlichen, elliptischen oder spindeligen Spalten im Nervengewebe keine optisch

leeren Räume darstellen, sondern von feinkörnigen, wie mit Sandstaub besprenkelt wirkenden, manchmal zartwabig strukturierten Blasen erfüllt werden, in deren Zentrum oder an deren Peripherie kräftig angefärbte, überwiegend runde Kerne sitzen.

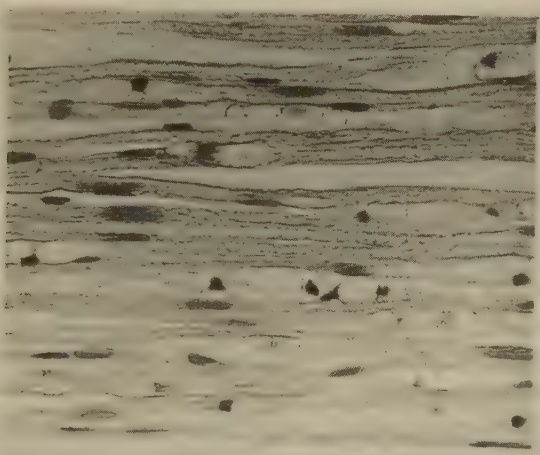


Bild 6 HE, rechter Nerv, Tier Nr. 10, Vergrößerung 320fach, 1. Experiment, siehe Text.

Diese Abräumzellen äquivalenten Gebilde, die an manchen Stellen der Längsschnitte gehäuft, im übrigen aber mehr oder weniger gleichmäßig über das ganze Präparat verstreut auftreten, werden umsäumt von Gewebebändern, in die in großer Zahl die an manchen Stellen zu Geleitzügen formierten schmalovalen Kerne der Schwann'schen Zellen eingelassen sind.

v. G. Bei der Betrachtung der v. G.-Färbungen, die im übrigen die gleichen strukturellen Befunde wie die HE-Präparate erkennen lassen, galt meine besondere Aufmerksamkeit dem Bindegewebe der Läsionsstelle und des distalen Stumpfes, das, zu kleinen Streifen aus Kollagenfäserchen gebündelt, in die Stoßfugen der gelb-bräunlich und fein gesprenkelt erscheinenden Zellbänder eingelassen ist: Alle Präparate, sowohl die der VT, als auch die der KT zeigen einen etwa gleichen Gehalt an Bindegewebsfasern.

Zusammenfassung:

HE- und v. G.-Färbungen der längsgeschnittenen rechten Nerven zeigen distal der Quetschungsstelle die letzten Stadien der ausklingenden Waller'schen Degeneration, die sich im mikroskopischen Bild durch das Vorkommen von Markballenfragmenten bzw. Abräumzellen gerade noch andeutet. Überlagert werden diese letzten Phasen der Abräumreaktion von regenerativen Prozessen, die ihren feingeweblichen Ausdruck in einer massiven Vermehrung der Schwann'schen Kerne und einer Durchgliederung der distalen Nervenstrecke mit Hanken-Büngner'schen Bändern finden. Ein Vergleich der HE- und v. G.-Präparate von VT und KT läßt auffällige Unterschiede nicht erkennen.

BODIAN Im distalen Stumpf umfließen die zu mehrsträngigen Adern gebündelten hell- bis dunkelbraunen und sich eng an die Ketten der Schwann'schen Kerne anlehnenden Axonregenerate in sanften Schwüngen die wie Inselgruppen in das Nervengewebe eingestreuten, länglich ovalen, an einigen Stellen zu langgestreckten Haufen geballten Myelophagenblasen mit ihren runden, dunkelbraunen Kernen und ihren von Gewebeschutt angefüllten Zelleibern. Die Dicke der einzelnen Axone im distalen Abschnitt ist noch recht unterschiedlich, das Durchmesserspektrum reicht dabei von ganz dünnen, bei mittlerer Vergrößerung (10 x 8) gerade noch sichtbaren Fasern bis zu den relativ dicken Fasern, die vereinzelt, allerdings nur in Annäherung, einen Durchmesser aufweisen, wie er für die Fasern des proximalen Stumpfes charakteristisch ist.

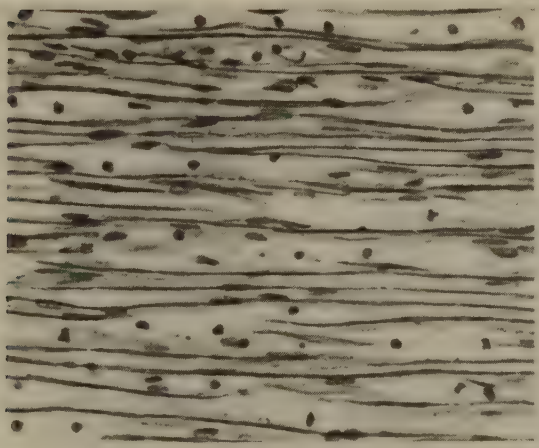


Bild 7 BODIAN, rechter Nerv, Tier Nr. 3, Vergrößerung 320fach, 1. Experiment, siehe Text.

MS In den MS-Längsschnitten ist durch den abrupten Farbumschlag von einem intensiven Schwarzblau nach einem durchscheinenderen Graublau die Stelle gekennzeichnet, an der die geballte Masse der intakten Fasern des proximalen Stumpfes sich nahtlos nach distal in die lichter wirkende vielädrige Kabelplatte der frisch bemarkten Jungfasern fortsetzt.

Die Distanz zwischen dieser etwas oberhalb des Markierungsfadens gelegenen Übergangsstelle und der Lage des Markierungsfadens, der knapp über der eigentlichen Quetschungszone in das Epineurium eingestochen und verknotet worden war, macht dabei in diesen Färbungen ganz besonders deutlich, daß die degenerativen Vorgänge, die nach der Läsion zum Abbau der betroffenen Nervenfasern führen, einen kurzen, knapp über der Quetschungsstelle gelegenen Abschnitt auch des proximalen Nervenstumpfes erfassen.

Im Gegensatz zu den BODIAN-Färbungen scheinen bei mittlerer Vergrößerung (10 x 8) die Durchmesser der jungen Fasern weitgehend einander angeglichen, wenngleich die Durchmusterung der Präparate bei stärkerer Vergrößerung (40 x 8) zeigt, daß neben der zahlenmäßig überwiegenden Gruppe von etwa gleich dicken Jungfasern auch Fasern von dünnerem Kaliber vorkommen.

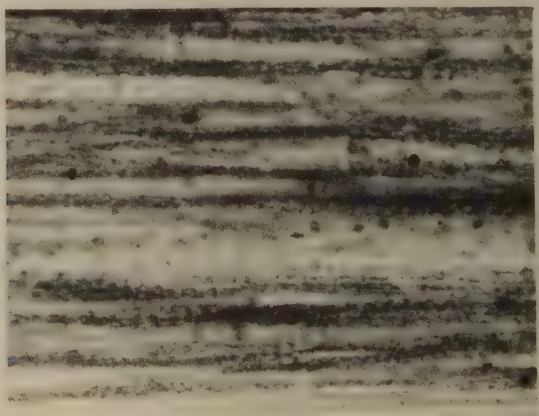


Bild 8 MS, rechter Nerv, Tier Nr. 3, Vergrößerung 320fach, 1. Experiment, siehe Text.

Abschließende Bewertung

Wie nach dem klinischen Verlauf und den neurophysiologischen Messungen vermutet, bestätigt das feingewebliche Bild, daß in allen Nerven erfolgreich Nervengewebe wiederaufgebaut worden ist.

Deutliche, über den Zufall hinausgehende Unterschiede in Verteilung und Dichte der Phagozytenansammlungen,die u. U. auf Differenzen im zeitlichen Ablauf der das alterierte Nervengewebe erfassenden Abbauprozesse hätten schließen lassen, sind mir in den Präparaten nicht aufgefallen.

Unterschiede bezüglich des Kollagenfasergehalts zwischen VT-und KT-Nerven waren durch den bloßen Augenschein nicht zu ermitteln. Fibrotische Reaktionen in der Verletzungszone sind mir in keinem Präparat aufgefallen.

Systematische Kaliberschwankungen der Axonregenerate oder gesetzmäßige Dickenunterschiede zwischen den mit jungen Myelinscheiden versehenen Nervenfasern des distalen Stumpfes, die u.U. auf einen unterschiedlichen Reifegrad des wiederaufgebauten Nervengewebes gedeutet hätten, konnte ich bei einem oberflächlichen Vergleich zwischen VT- und KT-Nervenpräparaten nicht feststellen.

4.2.2 Ergebnisse der BODIAN- und MS-Zählung

Tab. 32

	rechts	
K	Bod.	MS
7	42.9	28.6
10	39.4	29
4	43	26.6
9	45	30
1	49	29.7

	rechts	
V	Bod.	MS
6	45.3	27
11	40.1	25.6
2	+	34.6
3	46.7	31
5	51.6	29.3
8	41.2	27.1

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; Bod. = BODIAN-Fasern; MS = Markscheidenhaltige Fasern; + = ein Präparat dieses Tieres stand in der bezeichneten Färbung nicht zur Verfügung;

Tab. 33 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 32)

	BODIAN	
	V	K
n	5	5
$\bar{x}$	45	43.9
MAA	3.46	2.52
SpW	11.5	9.6

MS	
V	K
6	5
29.1	28.8
2.53	0.87
9	3.4

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Stichprobenmittel; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite; MS = markscheidenhaltige Fasern; BODIAN = Bodianfasern

Tab. 34 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 33; U u. P für die Stichproben aus Tab. 32)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	re-Bod.	V	45 ± 5.74	$39.3 \leq \mu_A \leq 50.7$	10	0.690
B		K	43.9 ± 4.18	$39.7 \leq \mu_B \leq 48.1$		
C	re-MS	V	29.1 ± 3.54	$25.6 \leq \mu_C \leq 32.6$	15	0.930 (U = 14)
D		K	28.8 ± 1.44	$27.4 \leq \mu_D \leq 30.2$		

K = Kontrolltiergruppe; V = Versuchstiergruppe; re-Bod. = Bodianfasern in den rechten Nervi ischiadici; re-MS = Markscheidenhaltige Nervenfasern in den rechten Nervi ischiadici; $\bar{x} + K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann

Die statistische Prüfung der Ergebnisse der Faserzählung legt die Vermutung nahe, daß zwischen den rechten regenerierten VT- und KT-Nerven bezüglich des Nervenfasergehalts kein Unterschied besteht.

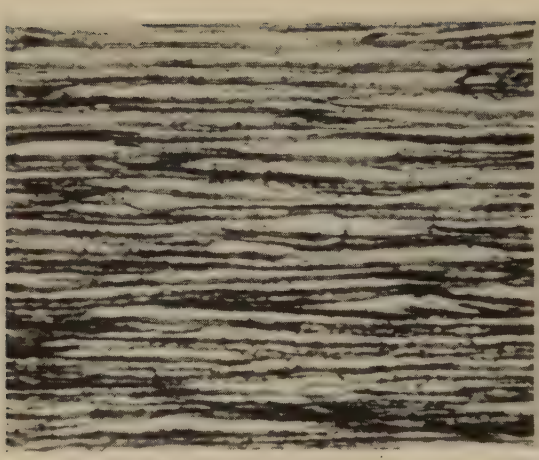


Bild 9

BODIAN, linker Nerv, Tier Nr. 15, Vergrößerung 320fach, 2. Experiment, Bodian-Versilberung der Axone der Nervenfasern im gesunden linken Nervus ischiadicus

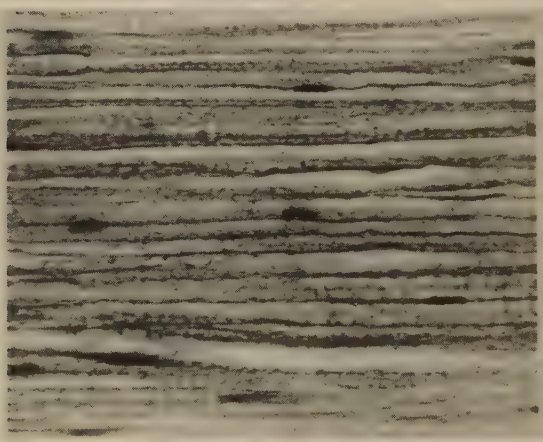


Bild 10

MS, linker Nerv, Tier Nr. 10, Vergrößerung 320fach, 2. Experiment, Darstellung der Markscheiden von Nervenfasern im gesunden linken Nervus ischiadicus

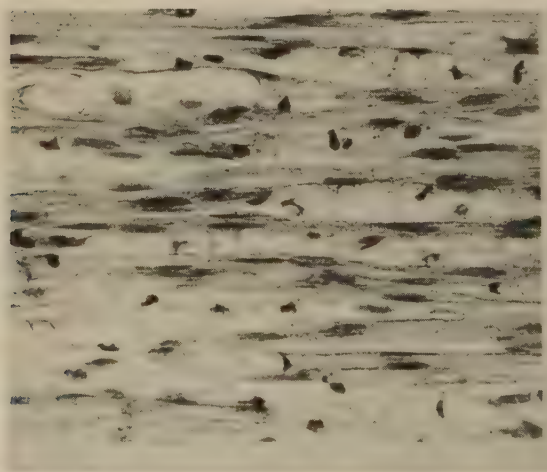


Bild 11

HE, rechter Nerv, Tier Nr. 15, Vergrößerung 320fach, 2. Experiment, siehe Text

4.3 2. Experiment

4.3.1 Befundung der Präparate

HE Die bänderartig durchgegliederte, von zahlreichen streifenförmigen bis länglich-ovalen Aufhellungszonen aufgelockerte Gewebematrix des längsgeschnittenen Nerven zeigt in der Übersicht der Präparate eine massive Einstreuung von rundlichen Kernen.

In der stärkeren Vergrößerung wird der Eindruck einer linearen Durchgliederung des Nerven durch die zu lockeren Geleitzügen gruppierten schmalovalen Schwannzellkerne unterstrichen.

Die in das Gewebe eingebetteten Nervenfasern, deren Anwesenheit sich in der zarten, längsstreifigen Durchgliederung der Hanken-Büngner'schen Bänder andeutet, umfließen in weichen, beinahe unmerklichen Schwüngen zahlreiche längliche, ovale und torpedoförmige Aufhellungszonen, in denen die Masse der Rundkerne inmitten einer teils blasen- und wabenförmig strukturierten, teils gestaltlosen feinkörnigen Matrix eingeschlossen ist und die wohl als Relikte der "Verdauungskammern" angesprochen werden müssen, in denen noch die letzten Axon- und Markscheidentrümmer der alten Nervenfasern resorbiert werden.

v. G. Wie in den HE-Präparaten imponieren in allen Präparaten die zahlreichen, vorwiegend zwischen die Hanken-Büngner'schen Bänder eingestreuten Rundkerne der Abräumzellen. Das intrafaszikuläre Bindegewebe, das in dieser Färbung an der zartrosafarbenen Längsstreifung des Nervengewebes kenntlich wird, ist in allen Präparaten unauffällig.

Kollagenfaserverdichtungen, wie sie für überschießende fibrotische Reaktionen kennzeichnend sind, konnte ich in keinem der Präparate entdecken.

Zusammenfassung:

Alle Präparate zeigen als Ausdruck ihrer Nervengeweberegeneration die faszikuläre Durchgliederung der alterierten Nervenstrecke mit Hanken-Büngner'schen Bändern und den in ihnen eingebetteten Äquivalenten der jungen Nervenfaserhüllen. Zwischen VT- und KT-Präparaten konnte ich hinsichtlich der strukturellen Ordnung des Nervengewebes, der Dichte von Rundkernen und Schwannzellkernen und des endoneuralen Bindegewebes keine Unterschiede erkennen.

BODIAN In den Präparaten zeigen sich die zu vieladrigen Kabelzügen zusammengefaßten jungen Axonsprosse. Diese auch als Regenerationsgruppen bezeichnete Formationen bahnen sich in enger Anlehnung an die Ketten der achsenparallel orientierten längsovalen Schwannzellkerne ihren Weg in der distalen Nervenstrecke. Sie umsäumen dabei zahlreiche Rundkerne, die vielfach in Gänsemarschformation angeordnet, aber auch vereinzelt zu finden sind, und von teils willkürlich verstreut erscheinendem, teils zu größeren Tropfen verdichtetem feinkörnigem Gewebeschutt umgeben werden.

Bild 12 BODIAN, rechter Nerv, Tier Nr. 8, Vergrößerung 320fach, 2. Experiment, siehe Text.

Bei Vergleich mit gesundem Nervengewebe muß die Mehrzahl der Jungaxone als noch unterentwickelt bezeichnet werden, doch in den Axonbündeln sind bereits zahlreiche Fasern zu finden, die sich durch ihr umfangreicheres Kaliber deutlich von noch sehr dünnen Begleitfasern abheben.

Der Vergleich zwischen den Präparaten der VT und der KT läßt hinsichtlich der Faserdicke und der Frequenz der Abräumzellen im Nervengewebe insgesamt keine auffälligen Unterschiede erkennen.

MS Man erkennt bereits deutlich die zarten rauchblauen Maschen der Markscheidenäquivalente zahlreicher junger Nervenfasern. Willkürlich und zahlreich zwischen die jungen Faserbündel eingestreut erscheinen die langgestreckt-zigarrenförmigen, teilweise mehr rundlichen und an Blasen oder Tropfen erinnernde, etwas verwaschen und undeutlich umrissen wirkenden Abbauprodukte alter Markscheiden.

Im direkten Vergleich mit ausgewachsenen gesunden Nervenfasern der linken Seite wirken die Markscheiden der Jungfasern noch sehr dünn und unreif. Das Maß des Zufälligen überschreitende Kaliberschwankungen zwischen den Präparaten der VT und KT fielen mir nicht auf.

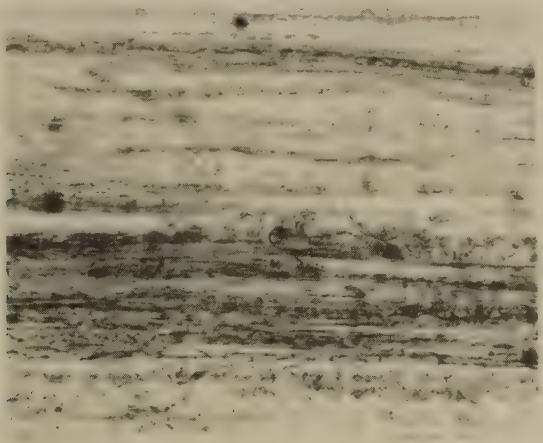


Bild 13 MS, rechter Nerv, Tier Nr. 12, Vergrößerung 320fach, 2. Experiment, siehe Text.

Zusammenfassende Bewertung

Die rechten Nervenstümpfe sowohl der VT, als auch der KT werden von Bündeln zahlreicher Jungaxone und frisch bemarkter Nervenfasern durchzogen.

Die Tatsache, daß hinsichtlich der Intensität der ausklingenden Abräumprozesse (Durchsetzung des Gewebes mit Rundkernen und Faserabbauprodukten), des Durchmessers der jungen Nervenfasern und der Dicke ihrer in der Reifung begriffenen dünnen Markscheiden zwischen VT und KT kein Unterschied augenfällig wurde, läßt den Schluß zu, daß in allen Nervenpräparaten die Geweberegeneration in gleichem Umfang stattgefunden hat und gleich weit fortgeschritten ist. Dies wird noch unterstützt durch den Befund einer unauffälligen und in allen Präparaten in gleicher Weise zu beobachtenden Verteilung von intrafaszikulärem Bindegewebe.

Die linken Kontrollnerven der VT und der KT zeigen in allen Färbungen sowohl im direkten Vergleich untereinander, als auch im Vergleich mit gesunden Nerven anderer, nicht im Experiment verwendeter Tiere völlig normales Nervengewebe.

4.3.2 Ergebnisse der BODIAN- und MS-Zählung

Tab. 35

	Kontrolltiernerven			
	rechts		links	
K	Bod.	MS	Bod.	MS
14	51	28.8	38.8	37.3
8	42.3	23.7	39.5	36.3
18	55.1	32.4	40.3	39.2
11	47.7	26	38.3	36.5
6	45	25.3	39.5	35.1
2	46.4	24.9	37.5	34.4
1	48.5	25.3	33.2	35.2
16	44.9	24.7	38.2	+
4	47	23.8	39.9	38.5
12	47.7	26.5	26.5	41

	Versuchstiernerven			
	rechts		links	
V	Bod.	MS	Bod.	MS
7	49.3	28.4	39.1	39.1
20	49.1	27.3	42.1	40.6
13	42.4	27.6	35.6	36.4
3	50.2	26.1	39.3	36.8
5	48.3	26.4	38.7	37.5
19	49.8	28.8	37.3	38.4
17	46.1	26.5	36	37.9
9	47	26.8	37.4	37
15	44.4	28.6	34.4	37.8
10	44.1	25.9	34.3	36.7

K = Kontrolltiere

V = Versuchstiere

Bod. = BODIAN-Fasern

MS = Markscheidenhaltige Fasern

\+ = ein Präparat dieses Tieres stand in der bezeichneten Färbung nicht zur Verfügung

Tab. 36 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 35)

	BODIAN				MS			
	rechts		links		rechts		links	
	V	K	V	K	V	K	V	K
n	10	10	10	10	10	10	10	9
$\bar{x}$	47.1	47.6	37.4	37.1	27.2	26.1	37.8	37.1
MAA	2.27	2.44	1.90	2.97	0.90	1.84	0.94	1.73
SpW	7.8	12.8	7.8	13.8	2.8	8.7	4.2	6.6

K = Kontrolltiere; V = Versuchstiere; Bod. = BODIAN-Fasern; MS = Markscheidenhaltige Fasern; n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Stichprobe; MAA = mittlere absolute Abweichung; SpW = Spannweite

Tab. 37 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 36; U und P für die Stichproben aus Tab. 35)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	re-Bod.	V	47.1 ± 2.11	$45 \leq \mu_A \leq 49.2$	49.5	0.970 (U = 49)
B		K	47.6 ± 2.27	$45.3 \leq \mu_B \leq 49.9$		
C	re-MS	V	27.2 ± 0.84	$26.4 \leq \mu_C \leq 28$	24	0.052
D		K	26.1 ± 1.71	$24.4 \leq \mu_D \leq 27.8$		
E	li-Bod.	V	37.4 ± 1.77	$35.6 \leq \mu_E \leq 39.2$	39	0.436
F		K	37.1 ± 2.76	$34.3 \leq \mu_F \leq 39.9$		
G	li-MS	V	37.8 ± 0.87	$36.9 \leq \mu_G \leq 38.7$	32	0.316
H		K	37.1 ± 1.73	$35.4 \leq \mu_H \leq 38.8$		

K = Kontrolltiergruppe; V = Versuchstiergruppe; re-Bod. = Bodianfasern in den rechten Nervi ischiadici; re-MS = Markscheidenhaltige Nervenfasern in den rechten Nervi ischiadici; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann; li-Bod. = Bodianfasern in den linken Nervi ischiadici; li-MS = Markscheidenhaltige Fasern in den linken Nervi ischiadici

Nach der Formel $\frac{\text{rechter N.}}{\text{linker N.}} \cdot 1$ sind in der folgenden Tabelle die Faserzahlen der rechten regenerierten Nerven und der linken gesunden Kontrollnerven zueinander ins Verhältnis gesetzt:

Tab. 38

	$\frac{\text{rechts}}{\text{links}} \times 1$	
K	Bod.	Ms
14	1.31	0.77
8	1.07	0.65
18	1.37	0.83
11	1.25	0.71
6	1.14	0.72
2	1.24	0.72
1	1.46	0.27
16	1.18	+
4	1.18	0.62
12	1.80	0.65

	$\frac{\text{rechts}}{\text{links}} \times 1$	
V	Bod.	MS
7	1.26	0.73
20	1.17	0.67
13	1.19	0.76
3	1.28	0.71
5	1.25	0.70
19	1.34	0.75
17	1.28	0.70
9	1.26	0.72
15	1.29	0.76
10	1.29	0.71

K = Kontrolltiere
V = Versuchstiere
Bod. = BODIAN-Fasern
MS = markscheidenhaltige Fasern

Tab. 39 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tab. 38)

	BODIAN	
	V	K
n	10	10
$\bar{x}$	1.26	1.30
MAA	0.035	0.15
SpW	0.17	0.73

MS	
V	K
10	9
0.72	0.71
0.023	0.05
0.09	0.21

n = Stichprobenumfang
$\bar{x}$ = Stichprobenmittel
MAA = mittlere absolute Abweichung
SpW = Spannweite
MS = markscheidenhaltige Fasern
BODIAN = Bodianfasern

Tab. 40 (95 %-VB für die $\bar{x}$ aus Tab. 39; U u. P für die Stichproben aus Tab. 38)

			$\bar{x} \pm K \cdot MAA$	95 %-VB für μ	U	P
A	Bod.	V	1.26 ± 0.03	$1.23 \leq \mu_A \leq 1.29$	45.5	0.740 (U = 45)
B		K	1.30 ± 0.14	$1.16 \leq \mu_B \leq 1.44$		
C	MS	V	0.73 ± 0.02	$0.70 \leq \mu_C \leq 0.74$	40.5	0.720 (U = 40)
D		K	0.71 ± 0.05	$0.66 \leq \mu_D \leq 0.76$		

K = Kontrolltiergruppe; V = Versuchstiergruppe; Bod. = Bodianfasern; MS = Markscheidenhaltige Nervenfasern; $\bar{x} \pm K \cdot MAA$ bzw. 95 %-VB für μ = Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit enthält; U = Prüfgröße; P = Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein bestimmtes U beobachtet werden kann

Die Wahrscheinlichkeiten P, mit denen bei Gültigkeit der Nullhypothesen Prüfgrößen U wie die aus den vereinten Stichproben errechneten zu beobachten sind, liegen in allen Fällen über der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$. Nach Übereinkunft halte ich deswegen an der Gültigkeit der Nullhypothesen fest und gehe davon aus, daß sich die rechten regenerierten VT- und KT-Nerven in ihrem Fasergehalt nicht voneinander unterscheiden. Bezüglich der linken Kontrollnerven gilt, wie nicht anders zu erwarten, nach Maßgabe der Prüfgrößen U und deren Wahrscheinlichkeiten P, daß beide Stichproben (linke VT- und linke KT-Nerven) derselben Grundgesamtheit zugeordnet werden müssen, d. h. die linken Nerven der VT und der KT lassen bezüglich ihres Fasergehaltes ebenfalls keine Unterschiede erkennen.

E. DISKUSSION

1. Voraussetzungen für das statistische Verfahren

Mit der nach dem Zufallsprinzip vorgenommenen Aufteilung der Tiere in eine Versuchs- und Kontrollgruppe (Randomisierung) war die Grundbedingung für die Anwendung statistischer Verfahren erfüllt.

Ferner waren VT- und KT-Gruppen durch die Übereinstimmung in Rasse, Geschlecht und Alter bzw. Gewicht weitgehend strukturgleich (94) und das Prinzip der Beobachtungseinheit (94) dadurch ausreichend berücksichtigt, daß VT- und KT-Gruppen stets in der gleichen Weise operiert, unter identischen räumlichen und klimatischen Bedingungen bei gleicher Ernährung behandelt, sowie klinisch, neurophysiologisch und histologisch mit denselben Geräten und nach stets gleichen Prinzipien untersucht wurden.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen war somit gewährleistet.

2. Läsionsmethoden

Das im Vorversuch angewandte Quetschungsverfahren mit Federwaage und Fadenschlinge, das ich unter dem Gesichtspunkt gewählt hatte, das Nerventrauma genau zu quantifizieren und damit streng reproduzierbar zu machen, erwies sich als nicht günstig, da es umständlich und deshalb zeitraubend war und beim Anspannen des Quetschungsfadens sich dem angestrebten Trauma überlagernde, in ihrem Ausmaß nicht abschätzbare und an den einzelnen Nerven unterschiedlich starke Zerrungsschäden des proximalen Nervengewebes denkbar schienen. Obschon diesbezüglich die histologische Untersuchung der fadengequetschten Nerven im Bereich der Läsionsstelle zeigte, daß der Übergang der intakten Fasern des proximalen Stumpfes in das degenerierte Nervengewebe des distalen Stumpfes auf einer einheitlichen Front erfolgte und auf Zerrungsschäden hinweisende, in den proximalen Stumpf hineinreichende Züge

degenerierter Nervenfasern nicht zu sehen waren, konnten solche Zerrungsschäden nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, da mir von jedem Nerven nur wenige, den Gesamtzustand des Nervengewebes nur bruchstückhaft wiedergebende Längsschnitte zur Verfügung standen und die Durchmusterung der Querschnitte durch den proximalen Stumpf, anhand derer degenerative Veränderungen des gesamten proximalen Stumpfes eher zu beurteilen gewesen wären, nicht in allen Fällen möglich war.

Diese Überlegungen und die Einsicht, daß es im Zusammenhang mit der Fragestellung weniger auf eine exakte quantitative Festlegung des Nerventraumas ankam, sondern die Verletzung der Nerven nur so bemessen sein mußte, daß sie einerseits stark genug war, am Nervengewebe des distalen Stumpfes in toto eine Waller'sche Degeneration zu provozieren, andererseits aber noch schwach genug war, um die fibröse Kontinuität beider Nervenstümpfe zu wahren, veranlaßten mich dazu, im 1. Experiment die zeitsparendere und meinen Absichten genügende dosierte Klemmenquetschung durchzuführen.

Hatte ich im Vorversuch und im 1. Experiment mechanische Läsionsmethoden gewählt, um unter Ausschaltung von Bindegewebsproliferation im Verletzungsbereich und unter Vermeidung von größeren Störungen in der Gefäßversorgung des Nerven die Nervendegeneration und eine anschließende Nervengeweberegeneration auszulösen, beabsichtigte ich durch die im 2. Experiment vorgenommene Vereisung des Nervus ischiadicus in seiner retrofemoralen Verlaufsstrecke eine Modellsituation herbeizuführen, bei der ohne Narbengewebewucherung im Läsionsbereich degenerative und regenerative Prozesse innerhalb der konservierten Hüllschichten des Nerven unter ischämischen Bedingungen ablaufen sollte.

Der Versuch, den Einfluß der magnetischen Wechselfelder auf die Regeneration eines über einen längeren Abschnitt von seiner Gefäßversorgung abgeschnittenen Nerven zu untersuchen, erschien im Zusammenhang mit meiner Fragestellung durchaus lohnenswert, da von verschiedenen Autoren der Nachweis erbracht worden ist, daß durch Magnetfelder die Vaskularisation von geschädigtem Gewebe verstärkt wird (68/54/53/51). Berücksichtigt man die Bedeutung,

die eine intakte Blutversorgung für die morphologische und funktionelle Integrität des Nervengewebes hat, so wäre nach dem Gesagten eigentlich zu erwarten gewesen, daß der durch die Kälteläsion in der Vereisungszone zerstörte Gefäßapparat unter dem Einfluß der pulsierenden Magnetfelder rascher und umfangreicher restituiert wird und die damit unter günstigeren lokalen Bedingungen ablaufende Regeneration der bestrahlten VT-Nerven in irgend einer, histologisch oder physiologisch erkennbaren Weise rascher als bei den unbehandelten KT-Nerven abläuft.

Da meine Versuchsergebnisse die Vermutung nahelegen, daß dies nicht der Fall war, und andererseits die von LECHNER, MÜHLBAUER WILHELM, FELDMEIER und insbesondere KRAUS experimentell belegten und zum Teil auch theoretisch gut fundierten Beobachtungen bezüglich der Vaskularisation geschädigter Gewebe (Hautwunden trophische Ulzerationen, Verätzungswunden, Pseudoarthrosen) im Magnetfeld nicht zu bezweifeln sind, liegt der Schluß nahe, daß das in meinem 2. Experiment gewählte Verletzungsmodell (Gewebsschädigung mit Durchblutungsstörung) mit den von den genannten Untersuchern beschriebenen nicht vergleichbar ist: Tatsächlich machte z. B. MÜHLBAUER an schlecht heilenden Wunden und trophischen Ulcera, die allen üblichen Therapieversuchen getrotzt hatten, und an Verbrennungswunden mit schlechter Spontanheilungstendenz seine Beobachtungen bezüglich einer schnelleren Heilung bei stärkerer Gewebsvaskularisierung im pulsierenden Magnetfeld. Auch KRAUS, LECHNER, WILHELM und FELDMEIER hatten ähnliche Erkenntnisse an magnetisch durchfluteten Dekubitalwunden, Ulcera, Pseudoarthrosen und in der Heilung gestörten Knochenbrüchen (oft in Verbindung mit infizierten Weichteilwunden) gewonnen.

In allen diesen Versuchen wurde also vorwiegend mit primär bzw. sekundär schlecht vaskularisierten, hypotrophen Geweben experimentiert, deren Selbstheilungskräfte schwer beeinträchtigt oder gar erschöpft waren.

Auch in meinem 2. Experiment hatte ich durch die Anwendung von Kälte ein schwer geschädigtes und in seiner Gefäßversorgung beeinträchtigtes Gewebe geschaffen. Dies war nach den Untersuchungen von GOTTSCHALK et al, sowie HAUSAMEN et al. über die Aus-

wirkung der Vereisung auf Gewebe und deren Gefäßapparat nicht anders zu erwarten und findet seine Bestätigung auch darin, daß bei außerhalb der eigentlichen Versuche verwendeten Ratten, deren Ischiadicus ich in gleicher Weise wie im Experiment selbst vereist hatte, eine sehr lange Regenerationszeit von etwa 35 Tagen zu beobachten war, ehe die Tiere wieder ihre Zehen spreizen konnten. (Diese lange Regenerationszeit kann nicht allein auf die Tatsache zurückgeführt werden, daß wegen der ca. 5 mm weiter nach proximal hinaufreichenden Traumatisierung die Regenerationsstrekke für die aussprossenden Axone länger und die wegen der damit verbundenen längeren Regenerationszeit eintretende Muskelatrophie ausgiebiger waren als in den vorausgegangenen Quetschungsexperimenten.

Auch die Überlegung, daß diese im Vergleich zu den nach mechanischen Läsionen zu beobachtenden Regenerationszeiten deutlich längeren Regenerationszeitspannen nach Vereisung ihre Ursache in einer Narbengewebswucherung im Nerven haben könnten, muß nach den behutsam und sorgfältig durchgeführten Kryoläsionen, den nistologisch eindeutig gegen eine solche Annahme sprechenden Befunden und den an Kontrolltieren in Langzeitversuchen erhobenen klinischen Beobachtungen einer vollständigen, sich in nichts vom ursprünglichen Zustand unterscheidenden funktionellen Remission als wenig wahrscheinlich bezeichnet werden. Wesentlicher Grund für die Verzögerung, mit der nach ausgedehnter Kryoläsion die Nervenregeneration abläuft, kann deshalb nur die Tatsache sein, daß der Wiederaufbau des über einen längeren Abschnitt zerstörten Gefäßnetzes, also die Restitution des für die Ausreifung des regenerierenden Nervengewebes optimalen Milieus im Nervenstamm einfach eine gewisse Zeit benötigen.)

Dennoch besteht zwischen den scheinbar gleichen Verletzungsmodellen der bereits erwähnten Untersuchungen und meiner Kryoversuche ein maßgeblicher Unterschied bezüglich der Ausgangssituation (dabei sehe ich einmal ganz von Unterschieden ab, die auf der Verschiedenartigkeit der in den Versuchen verwendeten biologischen Gewebe beruhen).

Das kältegeschädigte und ischämische Nervengewebe weist unabhängig von äußeren Einflüssen eine stark ausgeprägte, in den Anfangsphasen von der Durchblutung weitgehend unbeeinflußte (40/5/6) Selbstheilungstendenz auf und bis zu dem Zeitpunkt der Nervenregeneration, wo das externe Milieu für die regenerierenden Nervenfasern Bedeutung gewinnt (z. B. für die Ausreifung der Markscheiden (17/56), ist spontan und in der kürzest möglichen Zeit wieder ein voll funktionstüchtiger Gefäßapparat aufgebaut worden. Eine in anderen biologischen Geweben durch den Stimulus des Magnetfeldes induzierbare Verstärkung der Gefäßeinsprossungstendenz kann deshalb im Nervengewebe nicht zum Tragen kommen, da in diesem Gewebe ohnehin bereits ein spontaner optimaler und über diesen optimalen Wert hinaus nicht mehr zu steigernder Revaskularisationsdruck besteht.
(Auf die ausgeprägte Revaskularisationstendenz weisen bereits BIELSCHOWSKY und VALENTIN in ihren Untersuchungen zur Kälteschädigung des Nervengewebes hin. Auch zeigen im Unterschied zu den Präparaten der Vorversuche und des 1. Experiments die Längsschnitte der vereisten und anschließend nicht behandelten KT-Nerven in den MS-Färbungen eine mehr oder weniger deutliche Vermehrung der vorwiegend längsverlaufenden Gefäßstraßen, was die Vermutung bestätigt, daß das vereiste und anfänglich ischämische Nervengewebe unabhängig von äußeren Einflüssen genauso in vollem Umfang revaskularisiert wird wie das magnetisch durchflutete Nervengewebe der VT, welches das restaurierte Kapillarennetz in gleicher Weise erkennen läßt.)

Dagegen müssen in hypotrophen Geweben (wie z. B. trophischen Ulzerationen) durch die magnetische Durchflutung die wegen einer anhaltenden Durchblutungsstörung eingeschränkten Selbstheilungskräfte erst infolge der magnetisch stimulierten Revaskularisation (KRAUS) wieder mobilisiert, die regenerative Potenz solcher Gewebe durch eine magnetisch induzierte Durchblutungssteigerung gewissermaßen erst wieder auf Normalwerte angehoben werden.

Diese Überlegungen führen zu dem Schluß, daß das in meinen Kryoversuchen gewählte Schädigungsmodell die Situation in einem hypotrophen Gewebe nicht zu simulieren vermag und hinsichtlich der

Auswirkungen der Kälteläsion auf die regenerativen Vorgänge im Prinzip nur vergleichbar ist mit dem im Vorversuch und 1. Experiment vorliegenden. Die ursprüngliche Absicht, Wechselwirkungen zwischen Magnetfeldern und regenerativen Prozessen im degenerierten und anhaltend durchblutungsgestörten Nerven zu untersuchen, war mit Hilfe der Vereisung nicht zu verwirklichen. In diesem Zusammenhang möchte ich auch auf die Feststellung von GUTH verweisen, daß es sehr schwer sei, am regenerierenden Nerven die Entwicklung eines suffizienten Gefäßapparates zu verhindern.

Um nachzuweisen, daß durch das Aufschneiden der Weichteile und die Skeletierung des Nervenstranges selbst das Nervengewebe keinen Schaden nehmen konnte, habe ich bei einigen Tieren in der gleichen Weise wie in den eigentlichen Experimenten den rechten Nervus ischiadicus freigelegt und im Bereich der retrofemoralen Verlaufsstrecke vollständig (unter Zerstörung der äußeren, im deckenden Bindegewebe verlaufenden Gefäßstraßen) aus seinem Bindegewebe herauspräpariert. Danach habe ich über dem unverletzten Nerven die Weichteile in gleicher Weise wie in den eigentlichen Experimenten wieder vernäht. In den darauffolgenden Tagen an diesen Tieren durchgeführte klinische Untersuchungen zeigten, daß sich die Bewegungsmuster des rechten Hinterlaufes vom ersten postoperativen Tag an nicht von denen der linken Hinterextremität unterschieden. Nach 5 Tagen von den so behandelten Nerven angefertigte histologische Präparate ließen keine Anzeichen von Degeneration erkennen. Damit waren alle in den eigentlichen Experimenten postoperativ beobachteten Lähmungserscheinungen auf die der artefiziellen Quetschung bzw. Vereisung des Nerven folgende Zerstörung des Nervengewebes zurückzuführen.

3. Behandlung

Die Parameter der in meinen Versuchen verwendeten Magnetfelder habe ich mit 22 bzw. 36 Hz und 100 Gauss in Anlehnung an Experimente gewählt, in denen sich Magnetfelder dieser Größe und Schwingungszahl an verschiedenen lädierten biologischen Geweben auf die Geschwindigkeit und Qualität des Heilungsprozesses posi-

tiv ausgewirkt hatten:

So benützte MÜHLBAUER in seinen Wundheilungsversuchen magnetische Wechselfelder der Stärke 20 - 100 Oerstedt. Ebenso wählten WILHELM und seine Mitarbeiter in ihren (unveröffentlichten) Nervennahtversuchen pulsierende Magnetfelder dieser Größenordnung. Auch KRAUS (52) konnte in Zusammenarbeit mit anderen Autoren (54) in mehreren Tierversuchen den günstigen Einfluß magnetischer Wechselfelder von 2 - 40 Hz und 10 - 100 Gauss Feldstärke auf Osteogenese, Wundheilung und Knochenentzündungen etc. nachweisen.

Darüber hinaus weisen ANTONOV und PLEKHANOV in ihren theoretischen Überlegungen darauf hin, daß bei Feldstärken von 100 Gauss zwischen den molekularen Bausteinen eines biologischen Systems und einem (allerdings statischen) Magnetfeld bereits merkliche Wechselwirkungen auftreten.

Als Nachteil der in meinen Versuchen verwendeten Bestrahlungsmethode habe ich die Tatsache empfunden, daß die in den Behandlungsspulen räumlich sehr beengten Tiere in toto dem magnetischen Wechselfeld ausgesetzt waren, also nicht nur ihre rechten Hinterläufe, sondern auch ihr ganzer Körper und ihr Kopf magnetisch durchflutet wurden. Vermutungen, inwieweit durch diese Ganzkörperbestrahlung übergeordnete endokrine oder zentralnervöse Regulationssysteme beeinflußt wurden und inwieweit durch solche Beeinflussungen die reparativen Vorgänge in einem alterierten Extremitätennerven tangiert werden können, sind nach dem heutigen Wissensstand allenfalls rein spekulativer, wenn nicht gar spektakulärer Natur.

Nach allgemeiner Anschauung ist die morphologische und funktionelle Regeneration eines verletzten Nerven weit mehr von lokalperipheren Bedingungen abhängig wie z. B. der Art des zur Nervenfaser gehörigen zentralen Zellkörper, der Höhe der Läsionsstelle, der Verknüpfung mit peripheren Effektoren, der Durchblutung des Nervengewebes bzw. der Zusammensetzung des externen extrazellulären Milieus und der Läsionsart selbst (17/56/40/105), übergeordnete Systeme dagegen scheinen bei den regenerativen Vorgängen keine entscheidende Rolle zu spielen.

Auch wenn also übergeordnete Regulationssysteme durch magnetische Wechselfelder beeinflußt worden sind, was nach den die Erkenntnisse anderer Autoren zusammenfassenden Darlegungen von BUSBY nicht ausgeschlossen werden kann, ist deshalb anzunehmen, daß in meinen Experimenten der Wiederaufbau von Nervengewebe davon nicht wesentlich betroffen wurde.

Dennoch wäre es aus Gründen der Vorbeugung und im Interesse einer Spezifizierung der Versuchsbedingungen wünschenswert, in weiteren Versuchen mit ähnlicher Fragestellung eine Methode anzuwenden, bei der das magnetische Wechselfeld nur unmittelbar im Läsionsbereich des Nerven zur Wirkung kommt.

Ein kritischer Punkt der in meinen Versuchen angewandten Behandlungsmethode ist in der Behandlungsdauer zu sehen:

Ebenso wie die Autoren KRAUS und LECHNER zur Behandlung von Pseudoarthrosen und Spontanfrakturen ihre elektrodynamischen Potentiale zwischen 4 und 8 Stunden lang täglich applizierten und ebenso wie MÜHLBAUER, der Verbrennungen und trophische Ulzerationen täglich 6 Stunden mit spuleninduzierten Magnetfeldern und durchtrennte Nervenstrümpfe mit einem magnetischen Gleichfeld (über dauermagnetische Halbringe) sogar ohne Unterbrechung behandelte, hatte ich im Vorversuch bzw. 1. Experiment mit jeweils 17 bzw. 16 Stunden täglicher Bestrahlungszeit eine sehr langdauernde ununterbrochene Magnetfeldbehandlung durchgeführt.

Nach Kenntnisnahme der Versuche von WILSON und JAGADEESH, die vernähte Nervenwunden mit elektromagnetischen Feldern nur täglich 15 Minuten behandelt hatten, und unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung, daß die einzeitige Applikation einer Überdosis eines Therapeutikums oftmals mehr schädliche als nützliche Wirkungen zeitigt, habe ich im 2. Experiment die tägliche Gesamtbestrahlungszeit auf 8 durch einstündige Bestrahlungspausen getrennte Behandlungsstunden reduziert.

4. Untersuchungsmethoden und Ergebnisse

4.1 Klinische Untersuchungen

Bei den klinischen Untersuchungen der von der Lähmung betroffenen rechten Hinterextremität habe ich versucht, den Zeitpunkt des Wiederauftauchens bestimmter motorischer Leistungen festzuhalten bzw. diese motorischen Leistungen nach Intensität und Kraft mit denen des intakten linken Hinterlaufes zu vergleichen und nach einer vierstufigen Ordinalskala zu bewerten.

Mit Hilfe dieser Methode schien es mir möglich, den Reifegrad der abgelaufenen Nervenregeneration in erster Annäherung grob beurteilen und größere Unterschiede zwischen den Tiergruppen hinsichtlich dieses Reifegrades aufdecken zu können.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen aber, wie ich sie in meinen Versuchen durchgeführt habe, müssen aufgrund folgender Überlegungen als nur eingeschränkt aussagekräftig bezeichnet werden:
Zur Beurteilung der motorischen Leistungen habe ich bestimmte charakteristische Bewegungsmuster beobachtet. Solche Bewegungsmuster werden in einem einfacheren Fall z. B. bei der Zehenspreizung durch wenige Muskeln vermittelt, während komplexere Bewegungsabläufe, z. B. das Kratzen mit den Hinterläufen, erst durch das Zusammenspiel mehrerer Muskelgruppen möglich werden.

Aber selbst bei einer so einfachen, von wenigen Muskeln ermöglichten motorischen Leistung wie der Zehenspreizung kann man nach meinen Beobachtungen nicht von einem Tag auf den anderen die Auflösung der Lähmungserscheinungen beobachten, wie das GASTER, DAVIDSON et al. in ihrer Arbeit behaupten. Vielmehr geschieht die Wiederaufnahme vorher ausgefallener Muskelaktivitäten auch in diesem Falle nicht als ein schlagartig ablaufender Prozeß, sondern zeigt sich als ein allmählicher gleitender Vorgang, der dadurch zustandekommt, daß nach und nach immer größere Felder innerhalb eines einzigen Muskels und allmählich immer größere Abschnitte der gelähmten (für die Zehenspreizung erforderlichen) Muskelgruppen reinnerviert werden. Auf diese Weise

verfeinert sich das Bewegungsmuster "Zehenspreizung" der vorher gelähmten Pfote über einen längeren Zeitraum (einige Tage) hinweg wieder bis zur Normalität.

Die Festlegung des frühesten Zeitpunktes, an dem man die Zehenspreizung wieder als "sichtbar" bezeichnen kann, ist deswegen mit einer größeren Ungenauigkeit behaftet.

Daß aber zu dieser Ungenauigkeit auch noch andere Faktoren beitragen, wie z. B. die Besonderheiten des experimentellen Vorgehens oder die Haltung der Tiere während der klinischen Untersuchung soll an folgendem Beispiel verdeutlicht werden:

So konnte ich im 2. Experiment beobachten, daß die Tiere nach 17 - 20 Tagen beim Herumlaufen in ihren Ruhekäfigen durchaus wieder ihre rechte Hinterpfote mit der ganzen Breite der Innenfläche auf den Käfigboden plazieren konnten und sich die Zehen der rechten Pfote beim Abstützen andeutungsweise fächerartig aufspreizten. Bei genauerer Untersuchung mußte ich aber feststellen, daß man die rechten Hinterpfoten im Sprunggelenk nicht mehr soweit plantarflektieren konnte, daß Unterschenkel und Pfote eine gerade Linie bildeten, d. h. die Tiere konnten ihre Pfote nicht mehr in Spitzfußstellung bringen. Dies ließ sich nur auf die Tatsache zurückführen, daß die Tiere im Experiment die meiste Zeit in einer Haltung verbringen mußten, in der die Pfote mehr oder weniger dorsalextendiert war. Die nicht mehr innervierte Unterschenkelmuskulatur paßte sich zwangsweise den in dieser Stellung gegebenen Zugverhältnissen an: während die posterioren Beugegruppen sich durch die Dehnung etwas verlängerten, wurden die anterioren Unterschenkelstrecker etwas kürzer, wobei diese Verkürzung infolge der gestörten Innervation und des dadurch beeinträchtigten Muskelstoffwechsels im Sinne einer Kontraktur bleibend war. Daß die Tiere also nach dem erwähnten Zeitraum wieder ihre Tatzenfläche auf den Boden aufsetzen konnten, hatte nicht nur seine Ursache in einer erfolgreichen Reinnervation, sondern war vielmehr auch auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Tiere wegen ihrer kontrakten Unterschenkelstrecker und der damit verknüpften Einschränkung der Plantarflexion bei der Bewegung ihre Pfote gezwungenermaßen in Dorsalextensions-

stellung auf den Boden setzen mußten. Wenn sich dann beim Aufrichten der Tiere auf die Hinterpfoten die Zehenspreizung andeutungsweise erkennen ließ, konnte man nicht mit Bestimmtheit sagen, daß dies Ausdruck einer sich abzeichnenden Reinnervation sein mußte. Vielmehr war es auch durchaus denkbar, daß die Zehen der Pfote durch das schwer auf den Flächen der Hinterpfoten lastende Körpergewicht passiv fächerartig auseinandergedrückt wurden. Ähnliche Überlegungen gelten für komplexere Bewegungsmuster, an denen zusätzlich noch von der Lähmung nicht betroffene Muskeln beteiligt sind. Zwar lassen sich solche Bewegungsmuster in bestimmende, von charakteristischen Muskelgruppen vermittelte Bewegungselemente zergliedern, deren Wiederauftauchen in den Bewegungen der gelähmten Extremität als Kriterium für den Grad der funktionellen Restitution herangezogen werden kann. Dennoch kann man aber nicht immer sicher entscheiden, inwieweit die im Laufe der Zeit beobachtete Verfeinerung des unmittelbar nach der Läsion grob gestörten Bewegungsmusters tatsächlich mehr durch eine fortschreitende Reinnervation zu erklären ist oder einfach nur mit Effekten der Gewöhnung und Anpassung zusammenhängt, die zu einer partiellen Kompensation ausgefallener Muskelfunktionen durch noch verbliebene führen.

Die Beurteilung des Reinnervationsgrades anhand zusammengesetzter Bewegungsmuster kann deshalb mit größeren Fehlern behaftet sein. Sind im Zusammenhang mit der Beurteilung der Remission motorischer Fähigkeiten die Bewertungen nach dem "Alles - oder - Nichts" Prinzip (das Bewegungsmuster bzw. dessen bestimmendes Element ist sichtbar oder nicht sichtbar) aus den geschilderten Gründen nur mit Einschränkungen als verläßlich zu bezeichnen, so gilt dies noch viel mehr für meine Versuche, eine graduelle Beurteilung bestimmter motorischer Leistungen nach Ausdauer und Kraft vorzunehmen, wie ich das z. B. beim Gastrocnemius-Tonus versucht habe. Gerade hier wirken sich ein gewisser Mangel an Erfahrung und das Fehlen einer Absicherung der klinischen Befunde durch mehrere Untersucher relativierend auf die Aussagekraft meiner Ergebnisse aus.

Es muß deshalb betont werden, daß ein aus einfacher Inspektion und grober Testung geflochtenes Untersuchungsnetz zu grobmaschig

ist, um eventuell bestehende geringere Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen in der Motorik der untersuchten Extremitäten eindeutig herausfiltern zu können. Die Ergebnisse der klinischen Funktionsprüfungen, die - aufgelistet und in Tabellen zusammengefaßt - eine Objektivität und Richtigkeit suggerieren, die ihnen nicht zukommt bzw. zukommen kann, sind deshalb mit Vorsicht zu interpretieren und erhalten einen größeren Aussagewert erst in der Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse.

Bei der Gegenüberstellung meiner Daten zur funktionellen Remission mit denen der Autoren GASTER, DAVIDSON et al., die an männlichen, allerdings zu einem anderen Stamm gehörenden Ratten die Nervi ischiadici teils gequetscht und teils vereist hatten und die Zeitspanne bis zur kompletten Regeneration (Zehenspreizung) nach Quetschung mit nur 17,6 Tagen und nach Vereisung (- 40° C/ 60 sec) mit nur 17,2 Tagen angeben, ergeben sich starke Diskrepanzen. In meinen Quetschungsversuchen (1. Experiment) benötigten die Kontrolltiernerven bis zur vollständigen funktionellen Remission etwa 4 Wochen, in meinen Vereisungsexperimenten sogar ca. 5 Wochen. Diese Unterschiede erkläre ich bezüglich der Quetschungsexperimente damit, daß die von den oben genannten Autoren durchgeführte Quetschung (30 Sekunden Quetschungsdauer mit in der 2. Kerbe eingerasteter Arterienklemme) weniger gravierend und die Quetschungszone distaler gelegen waren als in meinem 1. Experiment.

In diesem Punkt bin ich aber mehr auf Vermutungen angewiesen, da die Angaben der Autoren zur Lage der Quetschungsstelle etwas unklar sind.

Hinsichtlich der Vereisungsversuche sind die unterschiedlichen Regenerationszeitspannen durchaus erklärlich:
während die Autoren bei maximal - 60° C Vereisungstemperatur die Nervi ischiadici knapp über ihrer Aufteilung in den peronaealen und tibialen Ast für die Dauer von 60 Sekunden auf einer Länge von etwa 3 Millimeter vereist hatten, reichte in meinem 2. Experiment die Vereisungszone sehr viel weiter nach proximal (bis etwa zum Abgang des Astes für die großen Oberschenkelbeuger), war insgesamt sehr viel ausgedehnter (etwa die retrofemorale Ver-

laufsstrecke des Nervus ischiadicus) und dauerte mit 3 Minuten insgesamt wesentlich länger. Der primär durch die Vereisung traumatisierte Nervenabschnitt war also in meinem 2. Experiment viel ausgedehnter und die Regenerationsstrecke für die aussprossenden Nervenfasern insgesamt wesentlich länger als in den Versuchen der genannten Autoren.

Exakte Regenerationsraten in Millimeter pro Tag wie sie z. B. YOUNG und GUTH für gequetschte Nerven ermittelten, kann ich nicht angeben, da in meinen Versuchen die Voraussetzungen für die Ermittlung dieser Werte (zwei gleichartige Läsionen auf verschiedenen Höhen - aus der Differenz der Zeitspannen, die für die jeweilige Läsionshöhe bis zur Auflösung der Lähmungserscheinungen verstreichen und dem Abstand zwischen den Läsionsstellen läßt sich eine Rate der funktionellen Restitution in mm/Tag errechnen) nicht erfüllt waren.

Ein Vergleich meiner Ergebnisse (Zehenspreizung nach ca. 26 Tagen andeutungsweise möglich) mit den Angaben von JACOBSON und GUTH aber, die in sehr ähnlichen Experimenten an Ratten von einem etwa 28 Tage währenden Regenerationszeitraum bis zum Einwachsen von Nervenfasern in die Unterschenkelmuskeln berichten und aus ihren Daten eine maximale Regenerationsrate von 3 mm/Tag errechnen, zeigt, daß auch in meinen Quetschungsversuchen die funktionelle Restitution mit vergleichbaren Geschwindigkeiten vorangeschritten sein muß.

4.2. Neurophysiologische Untersuchungen

Sieht man einmal ganz davon ab, daß sich ein geringer Stichprobenumfang (in meinen Versuchen umfaßte jede Gruppe 5 bzw. 6 Individuen) in einer größeren Streuung der Einzelmeßwerte um das Stichprobenmittel (und in einer stärkeren Schwankung der Stichprobenmittel um den tatsächlichen Mittelwert der Grundgesamtheit) bemerkbar machen muß (77/62), tragen noch andere, in den Methoden und im Versuchsablauf begründete Faktoren zu der Variabilität meiner neurophysiologischen Untersuchungsdaten bei:

Ursache für die Streuung bei der Bestimmung der Leitgeschwindigkeiten waren neben methodischen (allerdings bei allen Tieren etwa gleichen) Fehlern bei der Bestimmung der Entfernung zwischen Reiz- und Ableitelektrode und der Ermittlung der Latenzen aus den vom Filmnegativ auf Papier übertragenen Potentialkurven vor allem der um ca. 30 Min. variierende Zeitaufwand für die Präparation und die Ableitung der einzelnen Tiere.

Durch die Abschälung des Bindegewebes waren mit der Zerstörung des "Mesoneuriums" (SMITH) auf einer Strecke von 3,5 - 4 cm der äußere Blutzufluß vollständig unterbunden und (nach den Angaben von SMITH) trotz des erhalten gebliebenen intraneuralen Gefäßnetzes unterkritische Mangeldurchblutung des Nervengewebes in den mittleren Streckenabschnitten nicht auszuschließen. Berücksichtigt man die Auswirkungen der Durchblutungsstörung auf die Nervenleitgeschwindigkeit (104/55), erscheint es deswegen als durchaus denkbar, daß die mit den zeitlich schwankenden Untersuchungszeiten verbundenen unterschiedlich langen Partialischämien bei den einzelnen Tieren in unterschiedlichem Ausmaß über eine Schädigung der nervösen Leitstrukturen zu Verzögerungen der Leitgeschwindigkeit geführt haben.

Als weitere Folge des schwankenden Zeitaufwandes für die einzelnen Ableitungen ist eine unterschiedlich starke Abkühlung des die Nerven umgebenden Paraffinbades in Erwägung zu ziehen. Da die Leitgeschwindigkeit eines Nerven stark von der Umgebungstemperatur beeinflußt wird (65/66), können unterschiedlich temperierte Paraffinpools durchaus zu den Schwankungen der ermittelten Nervenleitgeschwindigkeiten beigetragen haben.

Auch kann die Berechnung der Leitgeschwindigkeiten dadurch mit Fehlern behaftet sein, daß bei der in meinen Versuchen angewandten einfachen Reiz- und Ableitmethode nie ganz ausgeschlossen werden kann, daß durch die von der Reizelektrode ausgreifenden Stromschleifen des Reizstromes der Nervenstamm bei den einzelnen Ableitexperimenten an verschiedenen Stellen überschwellig erregt wurde, d. h. also die Erregung von verschiedenen Punkten des proximalen Nervenstammes aus gestartet war.

Für die extremen Schwankungen der SAP-Amplituden sind mehrere Gründe ausschlaggebend:

Verletzungen und Ausfall von Nervenfasern durch die präparatorischen Manipulationen mit den mikrochirurgischen Pinzetten halte ich eher für unwahrscheinlich, kann sie aber für die Präparation der sehr dünnen und schwierig darzustellenden Nervi surales nicht völlig in Abrede stellen.

Wahrscheinlicher ist, daß durch die Beeinträchtigung der Nervendurchblutung infolge der totalen Präparation und durch gelegentlich zu starken Zug der Elektrodenhaken am Nervengewebe, vor allem dann, wenn die Tiere im Verlaufe der Ableitungsexperimente aus ihrer Aufhängungsvorrichtung etwas nach unten absackten, eine bei den einzelnen Tieren unterschiedlich große Anzahl von Nervenfasern irreversibel geschädigt wurde. Da die Anzahl der feuernden Nervenfasern die Amplitude des SAP betimmt, mußten in den Ableitungsexperimenten zwangsläufig die Amplituden der SAP unterschiedliche Höhe aufweisen, wenn als Folge eines teilweisen und verschieden starken Faserausfalls die Anzahl der funktionstüchtigen Fasern, die noch zum Zustandekommen des SAP beitragen konnten, in den einzelnen Nerven stärker schwankte.

Weiterhin ist denkbar, daß im Bereich der Reizelektrode durch Ionisations-, Polarisations- und Diffusionsvorgänge elektrolytische Schädigungen des Nervengewebes (22) verursacht wurden, die bei den einzelnen Tiernerven zum Ausfall einer unterschiedlich großen Zahl von Nervenfasern führten.

Nicht zuletzt können trotz sorgfältiger Präparation auch durch Einlagerung von Bindegewebe - oder Fettpartikelchen zwischen Ableitelektrode und Nervenstammoberfläche die Widerstände im Außenmedium variiert haben, so daß die abgegriffenen Spannungen (SAP) unterschiedliche Größe annehmen mußten (88).

Wenn auch die im vorangehenden Abschnitt erörterten Faktoren zu teilweise größeren Schwankungen zwischen den Einzelmeßwerten geführt haben, zeigen die gruppierten Daten und deren statistische Kennzahlen zu Reizschwellen, SAP-Amplituden und Leitgeschwindigkeit (Parameter, die nach allgemeiner Auffassung in der Literatur

die Qualität und den Fortschritt der regenerativen Prozesse in einem lädierten Nerven wiederspiegeln) in der Zusammenfassung, daß die Methoden und deren Ergebnisse relativ gesehen genügten, um bedeutsame Unterschiede zwischen den Tiergruppen aufzudecken. Die Verläßlichkeit meiner Daten an den Versuchsergebnissen anderer Autoren zu messen, ist wegen der grundsätzlichen Unterschiede bezüglich der verwendeten Versuchstiere, der Verletzungsmethoden, der Regenerationszeiten, Ableitungsmethoden etc. schwierig.

Aus einer Arbeit von JACOBSON und GUTH kann man für einen Vergleich der Versuchsergebnisse folgendes entnehmen:

Diese Autoren hatten bei Ratten den Nervus ischiadicus mit einer Klemme gequetscht. Wie ich aus den Beschreibungen ihrer Methode entnehmen konnte, lag die Quetschungsstelle etwa auf der gleichen Höhe und war mit 2 mm Ausdehnung etwa genauso breit wie in meinem Experiment. Zur Ableitung der SAP exzidierten die Untersucher nach gestaffelten Regenerationszeitspannen den Nerven (etwa in seinem Verlauf zwischen Wirbelsäule und Kniekehle, plazierten ihn auf eine Elektrodenleiter in einer Feuchtigkeitskammer und leiteten nach entsprechenden Manipulationen von einer etwa 25 mm langen Nervenstrecke abschnittsweise monophasische SAP ab. Aus Entfernung zwischen den Elektroden und der Zeitspanne zwischen Reizartefakt und Gipfelpunkt des monophasischen SAP bestimmten sie für jeden der insgesamt fünf Abschnitte von jeweils 5 mm Länge eine Leitgeschwindigkeit.

Errechnet man bei der Tiergruppe, die nach Angaben der Autoren 28 Tage post laesionem überlebte und nach diesem Zeitraum in der beschriebenen Weise abgeleitet wurde, aus den angegebenen fünf Leitgeschwindigkeiten das harmonische Mittel, so ist jede der untersuchten 25 mm langen Nervenstrecken durch eine durchschnittliche Leitgeschwindigkeit charakterisiert.

Erst diese Werte sind mit den in meinem Versuch ermittelten Leitgeschwindigkeiten vergleichbar, wenn auch nur mit stärkeren Einschränkungen, da die oben genannten Autoren weibliche Versuchstiere von einem anderen Stamm verwendet und ihre Ableitungsex-

perimente im wesentlichen am Stamm des Nervus ischiadicus bis knapp oberhalb seiner Aufteilung in der Kniekehle durchgeführt hatten, während in meinem Versuch die distale Ableitung selektiv von einem überwiegend motorischen Ast des Nervus ischiadicus, vom Nervus peronaeus, erfolgte. Darüber hinaus war die Regenerationszeit der Nerven mit 26 Tagen in meinem Versuch kürzer als in dem von JACOBSON und GUTH:

Tab. 41

	JACOBSON, GUTH		1. Experiment
LG - gesunder Nerv	55.7 (m/sec)	LG - gesunder Nerv	46.1 (m/sec)
LG - gequetschter Nerv (28 Tage Regenerationszeit)	38.5 (m/sec)	LG - gequetschter mot. Nerv (26 Tage Regenerationszeit)	17.4 (m/sec)
$\frac{\text{LG - Nerv gequetscht}}{\text{LG - Nerv gesund}} \cdot 100$	69 %	$\frac{\text{LG - Nerv gequetscht}}{\text{LG - Nerv gesund}} \cdot 100$	37.7 %

Die SAP-Amplituden von bereits 28 Tage lang regenerierten Nerven betragen an einer Stelle, die ca. 15 mm distal der Quetschungszone liegt, nach den Zahlen von JACOBSON und GUTH nur 10 % der an identischen Stellen gemessenen SAP-Amplituden normaler Nerven.

Nach den Ergebnissen meines Versuchs, für deren Vergleichbarkeit mit den Daten von JACOBSON und GUTH die bereits oben ausgeführten Einschränkungen gelten, betragen die SAP-Amplituden von 26 Tage lang regenerierten Rattenischiadici an den motorischen Ästen nur ca. 18 % (an den sensiblen ca. 28,6 %) der SAP-Amplituden der intakten Kontrollnerven.

4.3 Histologische Untersuchungen

Da es selbst für einen erfahrenen Pathologen schwierig genug sein dürfte, durch bloße Inspektion der Präparate anhand feingeweblicher Kriterien (Kollagenfasergehalt, Zellkerndichte, Achsen-

zylinder- und Myelinscheidendicke, Axondichte etc.) Unterschiede zwischen KT- und VT-Gruppe hinsichtlich des Reifegrades der Nervengeweberegeneration herauszufinden, sind die Schlußfolgerungen, die ich aus dem histologischen Zustandsbild der Nervenpräparate gezogen habe, nur mit Zurückhaltung zu bewerten.

Ich glaube mir aber dennoch durch die Begutachtung zahlreicher Nervenpräparate von Kontrolltieren, die ich außerhalb meiner eigentlichen Versuche am Nervus ischiadicus traumatisiert und nach gestaffelten Regenerationszeiten getötet hatte, wenigstens soviel Erfahrung angeeignet zu haben, daß bedeutsame Unterschiede zwischen den Präparaten der VT- und KT-Gruppen meiner Aufmerksamkeit nicht engangen wären.

Verläßlicher als die qualitative Befundung der Präparate erscheint die quantitative Auswertung, weil sie auf einem auch für den Unerfahrenen objektivierbaren Kriterium (Anzahl der Fasern, die eine Eichstrecke kreuzen) basiert und zu Zählergebnissen führt, die nach den statistischen Kennzahlen, insbesondere den Streumaßen der gruppierten Zählwerte und den Vertrauensbereichen als durchaus geeignet für die Aufdeckung auch geringerer Unterschiede zwischen VT- und KT-Gruppen bezeichnet werden können.

Aber auch zu diesem Auswerteverfahren und seinen Ergebnissen müssen einige kritische Überlegungen angefügt werden:

Die Anzahl der Nervenfasern in einem regenerierten Nerven wird von den meisten Untersuchern, die die Regenerationsqualität in einem traumatisierten Nerven bewerten müssen, als ein guter Maßstab zur histologischen Beurteilung des Fortschritts der Nervenregeneration angesehen. Dies gilt vor allem für die Anzahl der frisch bemarkten Fasern: Nerven, die auf gleicher Höhe und auf gleicher Weise verletzt wurden und unter gleichen Bedingungen regenerieren konnten, sind umso reifer, je mehr bemarkte Jungfasern sie enthalten. (Fasern, die ohne adäquate Verbindung mit einem peripheren Effektor vor ihrem allmählichen Untergang eine Markscheide aufbauen und so mit den funktionell wertvollen frisch bemarkten Fasern verwechselt werden können, wurden in Neuromen, z. B. Amputationsneuromen (55) und in den distalen Stümpfen re-

generierter Nerven beobachtet (81) und können rein theoretisch einen falschen Eindruck vom Regenerationsfortschritt eines Nerven vermitteln. Sie dürften aber in meinen Versuchen keine wesentliche Rolle gespielt haben, da durch die Art des Nerventraumas die Kontinuität des Nerven gewahrt blieb und annähernd alle, in den alten Bahnen aussprossenden Fasern wieder mit entsprechenden Endorganen Kontakt aufzunehmen und als Ausdruck ihrer regelrechten Entwicklung eine funktionstüchtige Markscheide aufbauen konnten. Dennoch verdient dieser Punkt eine gewisse Beachtung, zumal nach Meinung von KRÜCKE auch bei experimentellen Nervenläsionen in Kontinuität (Quetschungen) die Möglichkeit einer intrafaszikulären Neurombildung gegeben und so zumindest denkbar ist, daß in meinen Versuchen aberrierende Fasern keinen Ausschluß an periphere Effektoren fanden, dennoch überschießend bemarkt und in der Auszählung mit den funktionell wertvollen Jungfasern verwechselt werden konnten. Soweit dies überhaupt einer Beurteilung zugänglich war, konnte ich aber in den Präparaten keine Anhaltspunkte für eine intrafaszikuläre Neurombildung finden.

Auch glaube ich, daß dem möglichen Fehler bei der Bemessung der Regenerationsreife, der daraus entstanden sein könnte, daß neben den interessierenden frisch bemarkten Jungfasern auch dem Untergang geweihte, funktionell wertlose markhaltige Fasern mitgezählt wurden, für die Beurteilung eines Unterschiedes zwischen VT- und KT-Gruppen bezüglich des Regenerationsgrades keine Bedeutung zukommt, da er sich wegen der kontrollierten Läsionsmethoden an allen Nerven in etwa gleichem Ausmaß bemerkbar gemacht haben muß.)
Die Korrelation zwischen Faseranzahl und Regenerationsfortschritt, wie sie für die MS-Präparate als verläßlich angenommen wurde, besteht für die BODIAN-Darstellungen nur in eingeschränktem Maße: Während in den MS-Präparaten die Markscheiden ein Indiz dafür darstellen, daß die entsprechenden Fasern die ganze Strecke des Nerven durchwachsen haben (Markscheiden werden in der Regel erst nach vollständiger Aussprossung der Fasern bis in die Peripherie und nach Anschluß an ein Erfolgsorgan aufgebaut und in den Färbungen sichtbar) und deswegen in verschiedenen Höhen des Ner-

ven in stets gleicher Zahl festgestellt werden können, beeinflußt in den BODIAN-Darstellungen die größere Entfernung der ausgezählten Nervenabschnitte von den peripheren Erfolgsorganen (z. B. den Muskeln) den Aussagewert der BODIAN-Faserzählung negativ:

So ist z. B. rein theoretisch denkbar, daß nach Silberfaserzählung an höher gelegenen und korrespondierenden Nervenabschnitten zwischen den Tiergruppen keine Unterschiede feststellbar sind, nach Zählungen an ganz peripher gelegenen und korrespondierenden Streckenabschnitten aber deutliche Differenzen in der Anzahl der Fasern zwischen den Tiergruppen auffallen, einfach deshalb, weil die Axone im Streckenabschnitt zwischen den proximalen und distalen Zählstellen bei den einzelnen Tiergruppen unterschiedlich weit vorgewachsen sind. Gleiche Ergebnisse der an einer höher gelegenen Stelle vorgenommenen BODIAN-Faserzählung lassen - isoliert für sich betrachtet - nicht unbedingt darauf schließen, daß zwischen den Tiergruppen im Regenerationsfortschritt kein Unterschied besteht. Erst in Verbindung mit den Ergebnissen der MS-Zählungen gewinnen die Daten der BODIAN-Auswertung an Aussagekraft. Die Informationen über den Reifegrad der Regeneration, die in den Längsschnitten der einzelnen Nerven enthalten waren, habe ich durch wiederholte Befundungsserien und mehrmaliges Auszählen jedes BODIAN und MS-Längsschnittes (Vorversuch und 1. Experiment: 5 Zähldurchgänge pro Präparat; 2. Experiment: 3 Zähldurchgänge pro Präparat) optimal ausgeschöpft.

Aber die Längsschnitte, die mir von jedem Nerven zur Verfügung standen (Vorversuch und 1. Experiment: Je 2 Pro Färbungstyp, also insgesamt 8 pro Nerv; 2. Experiment: Je 4 pro Färbungstyp, also insgesamt 16 pro Tiernerv) stellen nur Ausschnitte aus einem begrenzten Gebiet jedes Nerven dar, geben also nur ein bruchstückhaftes Bild des Gesamtzustandes des Nerven wieder. Deshalb sind die Informationen, die aus den Längsschnitten über das Gesamtbild des Nerven herauszulesen sind, mehr oder weniger lükkenhaft und ungenau. Dies gilt eher für den Vorversuch und das 1. Experiment, in dem mir z. B. für die BODIAN- und die MS-Zählung nur jeweils 2 Präparate von jedem Nerv zur Verfügung standen, weniger für das 2.Experiment wo ich z. B. in den BODIAN-

und MS-Färbungen immerhin jeweils 4 Präparate von jedem Tiernerven ausgewertet habe.

Da nach einer Aussage von KENDREW der Untersucher von dem untersuchten System nicht Abstand gewinnen könne, weil er selber zu diesem System gehöre oder derart daran teilhabe, daß Objektivität unmöglich sei, muß zur Auswertung weiterhin kritisch vermerkt werden, daß keine Mehrfachbefundungen und Mehrfachzählungen durch verschiedene Personen möglich waren. Die Verläßlichkeit der Ergebnisse wird dadurch eingeschränkt, auch wenn ich durch einen langen Auswertungszeitraum und die Kodierung der Nervenpräparate versucht habe, den in der Person des Untersuchers begründeten Fehler auf ein Mindestmaß zu beschränken.

Die Befundung und Faserzählung habe ich an Nervenlängsschnitten durchgeführt, weil nach Meinung von WILSKE in Längsschnitten der Zustand der Nervenfasern auch für den wenig Erfahrenen leichter zu beurteilen ist als z. B. in (BODIAN) Querschnitten und weil HAUG die Zählung länglich-zylindrischer Strukturen in achsenparallel geschnittenen Präparaten als geeignete Methode empfiehlt. Diese Art der Faserzählung ist allerdings unüblich und führt zu Werten, die mit den in den meisten Fällen an Nervenquerschnitten ermittelten absoluten Zahlen (der Gesamtzahl der Fasern über den ganzen Querschnitt) nicht unmittelbar verglichen werden können. Nach den Ergebnissen von YOUNG (1950), der die Veränderung von Faserspektrum und vor allem auch von Faseranzahl in mechanisch verletzten Nerven untersucht hat, beträgt die Anzahl der (bimodal verteilten) Fasern im proximalen Stumpf weit oberhalb einer Quetschungsstelle 436, während nach Reneurotisation des distalen Stumpfes unterhalb der Quetschungsstelle der Stumpf 567 Fasern umfaßt. Setzt man beide Zahlen zueinander in Relation, so läßt sich feststellen, daß die Anzahl der Fasern im reneurotisierten Abschnitt um den Faktor 1,3 größer ist als die Fasermenge im gesunden Abschnitt des Nerven. Um für alle Versuche einen vergleichbaren Zahlenwert aus meinen Daten zu ermitteln, habe ich die in den BODIAN-Präparaten bestimmte Faserzahl der intakten linken Nervi ischiadici (vom 2. Experiment) als für den gesunden Nerven charakteristischen Wert (37,3) an-

genommen. Die durchschnittliche BODIAN-Faserzahl der regenerierten rechten Nerven (aus Vorversuch, 1. und 2. Experiment) habe ich dann als ein Vielfaches des entsprechenden Vergleichswertes der intakten Nerven ausgedrückt.

(Damit bin ich allerdings von der unbewiesenen Voraussetzung ausgegangen, daß die durchschnittliche Faserzahl der gesunden Nerven, die ich an den Tieren des 2. Experiments ermittelt habe, auch für die gesunden Nerven der im Vorversuch und im 1. Experiment verwendeten Tiere gültig ist. Diese Annahme erscheint zumindest plausibel, da die Ratten in allen meinen Versuchen etwa das gleiche Gewicht bzw. Alter, sowie das gleiche Geschlecht hatten und vom selben Stamm waren. Ferner habe ich angenommen, daß bei den einzelnen Tieren die linken Nerven in keiner Weise von der Verletzung des rechten Nerven tangiert worden sind. Diese Annahme steht in Konflikt mit den Ergebnissen GREENMANs, der nach Verletzung eines Extremitätennerven im kontralateralen gesunden Nerven eine Verringerung der Gesamtfaseranzahl beobachtet hat. Daraus wäre der Schluß zu ziehen,daß die linken Nerven in meinen Versuchen nicht als gesunde Bezugsnerven dienen können. Da die Erkenntnisse von GREENMAN aber meines Wissens von keinem anderen Autoren bisher bestätigt worden sind, habe ich sie nicht berücksichtigt.)

Nach der Formel:

$$\frac{\text{BOD.-regener.N. rechts}}{\text{BOD.-ges.N. links (37,3)}}$$

errechnet sich dann der Faktor für den Vorversuch zu ca. 1,1, für das 1. Experiment zu ca. 1,2 und für das 2. Experiment zu etwa 1,27. Diese Verhältniswerte stimmen mit dem aus den Zahlenangaben von YOUNG (1950) ermittelten relativ gut überein. Zusätzlich läßt der für das 2. Experiment mit 1,27 bestimmte Faktor erkennen, daß die Kryoläsion des Nerven zu Regenerationsbedingungen geführt hat, die mit denen in gequetschten Nerven vergleichbar sind.

Daß der Faktor für den Vorversuch einen etwas niedrigen Wert besitzt, kann nicht Wunder nehmen, da im Vorversuch nach 17 Tagen Regenerationszeit die BODIAN-Fasern immer noch sehr dünn

sind und deswegen bei weitem nicht alle Fasern (in den rechten Nerven) von der Zählung erfaßt werden.

Dies gilt noch umso mehr, als sich in Versilberungen (wie z. B. nach BODIAN) die Nervenfasern ohnehin viel dünner darstellen als sie in Wirklichkeit sind (69).

Nach GREENMAN, der an Querschnitten von gequetschten Rattenperonaei die mit Osmiumsäure angefärbten Fasern ausgezählt und deren Gesamtzahl zu der Zahl in vergleichbaren gesunden Kontrollnerven in Relation gesetzt hatte, betrug das Verhältnis $\frac{\text{N.regen. distal d. Quetsch.stelle}}{\text{N. ges. Kontrolle}}$ in Abhängigkeit von der Entfernung zur Quetschungsstelle zwischen 1,8 und 1,64.

Nach den zusammenfassenden Darstellungen von GUTH beträgt der Faserzuwachs in regenerierten Nerven wenigstens 75 % gegenüber gesunden Kontrollnerven d. h. ein Verhältniswert, wie ich ihn in meinen Versuchen errechnet habe, ist nach diesen Angaben mit etwa 1,75 zu errechnen.

Im Vergleich zu diesen Zahlen sind die in meinen Experimenten errechneten Werte (zwischen 1,1 und 1,27) eindeutig zu niedrig. Dies kann nur auf die Tatsache zurückgeführt werden, daß z. B. wegen der andersartigen Faserfärbung und des simplen Zählverfahrens in meinen Versuchen bei weitem nicht alle Fasern in den regenerierten Nerven von der Zählung erfaßt und die Verhältniszahlen deshalb zu niedrig bestimmt wurden.

Eine Übereinstimmung der Ergebnisse der MS-Faserzählungen mit denen anderer Untersucher ist nicht nur deswegen kaum möglich, weil die von mir angewandte Zählmethode unüblich ist, sondern weil darüber hinaus Unterschiede zwischen den in den einzelnen Versuchen verwendeten Tierspezies, zwischen den experimentierten Nerven (z. B. bezüglich des Faserspektrums), zwischen den Regenerationsstrecken und den Regenerationszeiträumen, sowie den Färbemethoden zu einer Variabilität führen, die einen sinnvollen Vergleich ausschließt.

Unterwirft man die Ergebnisse der MS-Faserzählungen aber einer Plausibilitätskontrolle, so lassen sich folgende Feststellungen treffen:

a) Der Gehalt an myeliniserten Fasern in den regenerierten Nerven des Vorversuchs beträgt knapp 60 %, im 1. Experiment etwa 76 % und im 2. Experiment ca. 71 % der in den gesunden linken Nerven (bei den Tieren des 2. Experiments) ausgezählten Fasermenge. Diese Zahlen stehen in Übereinklang mit den Regenerationszeiträumen: Vorversuch: 14 Tage; 1. Experiment: 26 Tage; 2. Experiment: 24 Tage.

b) Nach den Ergebnissen der klinischen (alle Experimente) bzw. neurophysiologischen Untersuchungen (Vorversuch und 1. Experiment) mußte die Regeneration der Nerven im Vorversuch am wenigsten weit und im 1. Experiment am weitesten fortgeschritten sein. Die histologischen Befunde und vor allem die MS-Zählungen bestätigen dies erwartungsgemäß.

F. Die Beantwortung der Fragestellung

Die Prüfung aller Befunde, Meß- und Zählergebnisse legt die Vermutung nahe, daß in der beschriebenen Weise applizierte pulsierende Magnetfelder mit 22 bzw. 36 Hz Schwingungszahl und 100 Gauss Stärke bei männlichen Albino-Ratten (Stamm Wistar) wichtige Regenerationsparameter eines in Kontinuität verletzten Extremitätennerven (Ausmaß der motorischen und sensiblen Restauration nach einem bestimmten Regenerationszeitraum, Reizschwellen, SAP-Amplituden, Nervenleitgeschwindigkeit, feingeweblicher Aufbau des restaurierten Nervengewebes und Faseranzahl) weder in einer positiven, noch in einer negativen Richtung beeinflussen.

Diese Aussage läßt sich mit allen Vorbehalten dahingehend verallgemeinern, daß pulsierende Magnetfelder in einem Säugernerven, der in Kontinuität verletzt wurde und dessen Durchblutung langfristig nicht gestört ist, den Ablauf der eigentlichen regenerativen Prozesse selbst (z. B. die Fasersprossung und Faserreifung) weder zu begünstigen noch zu hemmen scheinen.

Unterstellt man die Richtigkeit der von den in der Einleitung erwähnten Autoren mitgeteilten Beobachtungen, denen zufolge (statische und dynamische) Magnetfelder die Heilung durchschnittener und wieder vernähter Nerven beschleunigen, so erscheint nach meinenErgebnissen die Vermutung von MÜHLBAUER plausibel, daß diese für die Nervenregeneration förderliche Wirkung der Magnetfelder nur auf einem richtenden Einfluß der magnetischen Kraftlinien auf das sich im Verletzungsbereich organisierende Narbengewebe beruht. Durch diesen Orientierungseffekt könnte die Verzögerung der Fasersprossung, wie sie sich gewöhnlich in dem verfilzten Narbengewebe der Schnittstelle durch Fehlleitung der Axonsprosse ergibt, drastisch eingeschränkt und damit insgesamt der Zeitbedarf für die Nervenregeneration verkürzt werden.

G. Zusammenfassung

In drei Versuchen wurden bei männlichen Albino-Ratten (Stamm Wistar) durch Quetschung bzw. Vereisung die rechten Ischiasnerven in Kontinuität verletzt.

Postoperativ wurde jeweils eine Hälfte der Tierpopulation (Versuchstiergruppe) pulsierenden Magnetfeldern (22 bzw. 36 Hz, 100 Gauss) ausgesetzt, während die andere Hälfte unter identischen räumlichen und klimatischen Bedingungen als Kontrolltiergruppe gehalten wurde.

Nach Ablauf einer bestimmten Regenerationszeitspanne wurden alle Tiere zunächst klinisch untersucht (Motorik und Sensibilität). Im Anschluß daran wurden in zwei Versuchen sowohl der regenerierte rechte, als auch der gesunde linke Ischiasnerv eines jeden Tieres neurophysiologisch untersucht (Reizschwellen, Amplituden der abgeleiteten Summenaktionspotentiale, Nervenleitgeschwindigkeit) und schließlich von allen Nerven Gewebsschnitte für eine qualitative und quantitative histologische Untersuchung (Befundung, Faserzählung) angefertigt.

Die Gegenüberstellung der erhobenen Befunde, Meß- und Zähldaten von Versuchstieren und Kontrolltieren läßt keine Unterschiede erkennen und legt damit den Schluß nahe, daß pulsierende Magnetfelder (der in den Versuchen verwendeten Art) die Regeneration eines in Kontinuität verletzten Nerven weder in einer positiven, noch in einer negativen Richtung beeinflussen.

Summary

In three experiments the right sciatic nerves of male albino rats (strain Wistar) have been injured "in continuity" by crushing and by freezing. Postoperatively one half of the population (experimental group) was exposed to pulsed magnetic fields (22 resp.36 Hz, 100 Gauss), whereas the other half was kept under identical spatial and climatic conditions as control group.

After a certain time of regeneration first all the animals were examined clinically (motor functions and sensibility).

Subsequently in two experiments both the right regenerating and the left intact sciatic nerve of each animal were examined electrophysiologically (thresholds for electrical stimulation, the amplitudes of the observed compound action potentials, nerve conduction velocities).

Finally from all nerves tissue sections for qualitative and quantitative histological examination (histological findings, counting of nerve fibers) were made.

The opposition of the investigated findings and results of measurement and counting exhibits no difference between experimental and control animal group. This urges the conclusion that pulsed magnetic fields (of the used type) can influence the regeneration of a nerve injured "in continuity" neither positively nor negatively.

H. Literaturverzeichnis

(1) ABERCROMBIE, M.; M. L. JOHNSON: Quantitative histology of wallerian degeneration. I. Nuclear population in rabbit sciatic nerve J. Anat. 80 (1946) 37

(2) AF BJÖRKESTEN, G.: Nervennaht: Indikationen, Technik, Ergebnisse In: B. BRAUN-MELSUNGEN (Hrsg.): Verletzungen peripherer Nerven Med. Mitt. Bd. 46, Heft 116 (1972) 141

(3) ANTONOV, J.V.; G.F. PLEKHANOV: A possible mechanism of the primary action of a magnetic field on the elements of living systems In: Materials of theoretical and clinical medicine, No. 2 Tomsk (1960) 127

(4) ASBACH, H.W.; W. BERSCH; K. HOCHBERG: Die Wirkung extremer Kälte auf große Gefäße Urologe A 14 (1975) 150

(5) BACSICH, P.; G.M. WYBURN: The vascular pattern of peripheral nerve during repair after experimental crush injury J. Anat. 79 (1945) 9

(6) BACSICH, P.; G.M. WYBURGN: The effect of interference with the blood supply on the regeneration of peripheral nerves J. Anat. 79 (1945) 74

(7) BAGLEY, D.H.; R.M. BEAZLEY; A.S. KETCHAM: Effects of cryosurgery on the facial nerve in monkeys Surg. For. 24 (1973) 514

(8) BARNOTHY, F.M.: Biological effects of magnetic fields
New York: Plenum Press 1964

(9) BASSETT, C.A.L.: zitiert nach E. SCHMIDT

(10) BASSETT, C.A.L.; R.J. PAWLUK; A.A. PILLA: Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields
Science 184 (1974) 575

(11) BENTLEY, F.H.; W. SCHLAPP: Experiments on the blood supply of nerves
J. Physiol. 102 (1943) 62

(12) BERRY, C.M.; H. GRUNDFEST; J.C. HINSEY: The electrical activity of regenerating nerves in the cat
J. Neurophysiol. 7 (1945) 103

(13) BIELSCHOWSKY, M.; B. VALENTIN: Die histologischen Veränderungen in durchfrorenen Nervenstrecken
J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 29 (1923) 133

(14) BLUNT, M.J.: The vascular anatomy of the median nerve in the forearm and hand
J. Anat. 93 (1959) 15

(15) BURCK, H.C.: Histologische Technik
Stuttgart: Thieme 1973

(16) BUSBY, D.E.: Space biomagnetics
Space Life Sciences 1 (1968) 23

(17) CAJAL, R.S.: Degeneration and regeneration of the nervous system. Bd. 1
London: Oxford University Press 1928

(18) CAMPBELL, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Stuttgart: Thieme 1971

(19) COHEN, H.: zitiert nach H.J. SEDDON

(20) CRAGG, B.G.; P.K. THOMAS: The conduction velocity of regenerated peripheral nerve fibres J. Physiol. 171 (1964) 164

(21) CRAGG, B.G.; P.K. THOMAS: Changes in conduction velocity and fibre size proximal to peripheral nerve lesions J. Physiol. 157 (1961) 315

(22) CREUTZFELDT, O.D.; W. PROBST: Neurophysiologische Technik In: O.H. GAUER; K. KRAMER; R. JUNG (Hrsg.): Physiologie des Menschen, Bd. 10: Allgemeine Neurophysiologie München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1971, S. 233

(23) DEINEKA, D.: zitiert nach R.S. CAJAL und J.Z. YOUNG (1942)

(24) DENNY-BROWN, D.; R.D. ADAMS; C. BRENNER; M.M. DOHERTY: The pathology of injury to nerve induced by cold J. Neuropath. Exp. Neurol. 4 (1945) 305

(25) DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl. Basel: Geigy AG 1968, S. 131

(26) ECCLES, J.C.: Physiologie der Nervenzelle und ihrer Synapsen In: O.H. GAUER; K. KRAMER; R.JUNG (Hrsg.): Physiologie des Menschen, Bd. 10: Allgemeine Neurophysiologie München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1971, S. 107

(27) ERBSLÖH, F.; H. HAGER: Sekundäre Muskelveränderungen bei peripheren Nervenläsionen
In: B. BRAUN-MELSUNGEN (Hrsg.): Verletzungen peripherer Nerven
Med. Mitt. Bd. 46, Heft 116 (1972) 59

(28) ERLANGER, J.; G.M. SCHOEPFLE: A study of nerve degeneration and regeneration
Am. J. Physiol. 147 (1946) 550

(29) ERNSTHAUSEN, W.: Beiträge zu einer Theorie des Nerven-Impulses
Biophysik 2 (1965) 247

(30) EVANS, D.H.L.; J.G. MURRAY: A study of regeneration in a motor nerve with a unimodal fiber diameter distribution
Anat. Rec. 126 (1956) 311

(31) FRIEDE, R.L.; F. SEITELBERGER (Hrsg.): Symposium on pathology of axons and axonal flow
Acta Neuropathol. (Suppl V) (Berl.) 1971

(32) GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972

(33) GASTER, R.N.; T.M. DAVIDSON; R.W. RAND; E.W. FONKALSRUD: Comparison of nerve regeneration rates following controlled freezing or crushing
Arch. Surg. 103 (1971) 378

(34) GOBRECHT, H.: Elektrizität und Magnetismus
In: L. BERGMANN; C. SCHAEFER: Lehrbuch der Experimentalphysik, 6. Aufl.
Berlin, New York: Walter de Gruyter 1971, Bd. II

(35) GONZENBACH, H.R.; E. NICKEL; P.G. WASER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Degeneration und Regeneration des Nervus phrenicus der weißen Ratte
Microsc. Acta 71 (1972) 159

(36) GOTTSCHALK, E.; F. DIETERICH; U. SCHELER; K. ELTAHIR: Morphologische Veränderungen bei Applikation extremer Kältegrade
Zbl. Chir. 29 (1971) 996

(37) GOTTSCHALK, E.; F. DIETERICH; K. ELTAHIR: Kryochirurgie
Zbl. Chir. 98 (1973) 956

(38) GREENE, E.C.: Anatomy of the rat
New York, London: Hafner 1963

(39) GREENMAN, M.J.: Studies on the regeneration of the peroneal nerve of the albino rat: number and sectional areas of fibers: area relation of axis to sheath
J. comp. Neurol. 23 (1913) 479

(40) GUTH, L.: Regeneration in the mammalian peripheral nervous system
Physiol. Rev. 36 (1956) 441

(41) HAGER, H.: Die Schwann'schen Zellen als Brükken der Regeneration am peripheren Nerven
In: B. BRAUN-MELSUNGEN (Hrsg.): Verletzungen peripherer Nerven
Med. Mitt. Bd. 46, Heft 116 (1972) 53

(42) HAUG, H.: Probleme und Methoden der Strukturzählung im Schnittpräparat
In: E.R. WEIBEL; H. ELIAS (Hrsg.): Quantitative Methoden in der Morphologie
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1967, S. 59

(43) HAUSAMEN, J.E.; W. OHLER; J. REUTHER: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die hämostyptische Eigenschaft der extremen Kälte
Dtsch. zahnärztl. Z. 29 (1974) 1078

(44) HILLER, F.: Die Bedeutung des mesodermalen Gewebes bei der Nervenregeneration
Dtsch. Z. Nervenheilk. 160 (1949) 176

(45) IMMICH, H.: Medizinische Statistik
Stuttgart - New York: Schattauer 1974

(46) JACOBSON, S.; L. GUTH: An electrophysiological study of the early stages of peripheral nerve regeneration
Exp. Neurol. 11 (1965) 48

(47) JACOBY, W.: Beurteilung und Behandlung traumatischer Nervenschädigungen
Klin. Wschr. 50 (1972) 757

(48) JOY, R.T.; J.B. FINEAN: A comparison of the effects of freezing and of treatment with hypertonic solutions on the structure of nerve myelin
J. Ultrastruct. Res. 8 (1963) 264

(49) KENDREW, J.: Introduction
In: R. DUNCAN; M. WESTON-SMITH (Hrsg.): The encyclopaedia of ignorance
Oxford: Pergamon Press 1977, S. 205

(50) KEY, A.; A. RETZIUS: Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes, Bd. 2
Stockholm: Samson und Wallin 1876

(51) KRAUS, W.: Die Geweberegeneration mit strukturbildenden elektro- und magnetdynamischen Potentialen. Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Unfalltagung, Bern 1972
Hefte zur Unfallheilkunde, Heft 114 (1973) 327

(52) KRAUS, W.: Zur Biophysik der Knochenbruch- und Wundbehandlung durch funktionelle elektrische und magnetische Potentiale
Langenbecks Arch. Chir. 337 (1974) 625

(53) KRAUS, W.; F. LECHNER: Die Heilung von Pseudoarthrosen und Spontanfrakturen durch strukturbildende elektrodynamische Potentiale
Münch. Med. Wschr. 42 (1972) 1814

(54) KRAUS, W.; K. WILHELM; C. FELDMEIER: Anwendungen der elektrischen und magnetischen Funktionspotentiale des Systems W. KRAUS zur Behandlung von Pseudoarthrosen
Medizinal-Markt/Acta Mediotechnica 9 (1975) 279

(55) KRÜCKE, W.: Morphologische Pathologie traumatischer Nervenläsionen
In: B. BRAUN-MELSUNGEN (Hrsg.): Verletzungen peripherer Nerven
Med. Mitt. Bd. 46, Heft 116 (1972) 7

(56) KRÜCKE, W.: Pathologie des peripheren Nerven
In: Handbuch der Neurochirurgie. Bd. VII, 3. Teil: Peripheres und sympathisches Nervensystem
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974, S. 1

(57) KUNZE, K.: Diagnostik und Therapie peripherer Nervenschädigungen
In: B. BRAUN-MELSUNGEN (Hrsg.): Verletzungen peripherer Nerven
Med. Mitt. Bd. 46, Heft 116 (1972) 95

(58) LANG, J.: Über das Bindegewebe und die Gefäße der Nerven
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 123 (1962) 61

(59) LEHMAN, R.A.W.; G.J. HAYES: Degeneration and regeneration in peripheral nerve
Brain 90 (1967) 285

(60) LEHMANN, H.J.: Die Nervenfaser
In: W. v. MÖLLENDORF; W. BARGMANN (Hrsg.): Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Bd. IV, Teil 4
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959

(61) LEHMANN, H.J.: Struktur und Funktion peripherer Warmblüter-Nervenfasern im Frühstadium der Waller'schen Degeneration
Z. Zellforsch. 51 (1960) 283

(62) LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Bd. 1
Meisenheim am Glan: Hain 1973

(63) LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Tafelband
Meisenheim am Glan: Hain 1975

(64) LUBÍNSKA, L.: Axoplasmic streaming in regenerating and in normal nerve fibers
Progr. Brain Res. 13 (1964) 1

(65) LULLIES, H.: Erregung und Erregungsleitung
In: W.D. KEIDEL (Hrsg.): Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. 4. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1973, S. 339

(66) LULLIES, H.D.; D. TRINCKER: Taschenbuch der Physiologie. Bd. 2: Allgemeine Nerven- und Muskelphysiologie
Stuttgart: Gustav Fischer 1970

(67) LUNDBORG, G.; P.J. BRÅNEMARK: Microvascular structure and function of peripheral nerves
In: Adv. Microcirc., Vol. I
Basel, New York: Karger 1968, S.66

(68) MÜHLBAUER, W.: Der Einfluß magnetischer Felder auf die Wundheilung
Langenbecks Arch. Chir. 337 (Kongreßbericht 1974) 637

(69) NAGEOTTE, J.: Sheaths of the peripheral nerve. Nerve degeneration and regeneration In: W. PENFIELD (Hrsg.): Cytology and cellular pathology of the nervous system New York: Hafner 1965, S. 191

(70) NATHANIEL, E.J.H.: Submicroscopic studies on degeneration and regeneration of dorsal roots Anat. Rec. 136 (1960) 251

(71) NATHANIEL, E.J.H.; D.C. PEASE: Degenerative changes in rat dorsal roots during wallerian degeneration J. Ultrastruct. Res. 9 (1963) 511

(72) NOBEL, W.: Observations on the microcirculation of peripheral nerves. 5th Europ. Conf. Microcirculation, Gothenburg 1968. Bibl. anat. No.10 Basel, New York: Karger 1969, S. 316

(73) OHMI, S.: Electron microscopic study on wallerian degeneration of the peripheral nerve Z. Zellforsch. 54 (1961) 39

(74) PRESMAN, A.S.: Electromagnetic fields and life New York: Plenum Press 1970

(75) PATTON, H.D.: Special properties of nerve trunks and tracts In: T.C. RUCH; H.D. PATTON (Hrsg.): Physiology and biophysics, 19.Aufl. Philadelphia, London: W.B. Saunders 1965, S. 73

(76) ROBIN, C.: zitiert nach W. KRÜCKE (1974) und A. KEY u. A. RETZIUS

(77) SACHS, L.
Angewandte Statistik. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974

(78) SANDERS, F.K.; J.Z. YOUNG:
Influence of peripheral connexion on diameter of regenerating nerve fibers
J. exp. Biol. 22 (1946) 203

(79) SCHMIDT, E.:
Magnetfelder heilen Knochen
VDI Nachrichten 5 (1975)

(80) SCHRÖDER, J.M.:
Die Hyperneurotisation Büngnerscher Bänder bei der experimentellen Isoniazid-Neuropathie: Phasenkontrast- und elektroenmikroskopische Untersuchungen
Virchows Arch. (Zellpathol.) 1 (1968) 131

(81) SCHRÖDER, J. M.:
Zur Feinstruktur der Degeneration und Regeneration im peripheren Nerven
In: B. BRAUN-MELSUNGEN (Hrsg.): Verletzungen peripherer Nerven
Med. Mitt. Bd. 46, Heft 116 (1972) 37

(82) SEDDON, H.J.:
A classification of nerve injuries
Br. Med. J. II (1942) 237

(83) SHANTA, T.R.; G.H. BOURNE:
The perineural epithelium - a new concept
In: G.H. BOURNE (Hrsg.): The structure and function of nervous tissue. Vol. I, Structure 1
New York and London: Academic Press 1968, S. 379

(84) SINGER, M.; M.M. SALPETER: zitiert nach W. KRÜCKE (1974)

(85) SMITH, J.W.: Factors influencing nerve repair. I. Blood supply of peripheral nerves
Arch. Surg. 93 (1966) 335

(86) SMITH, J. W.: Factors influencing nerve repair. II. Collateral circulation of peripheral nerves
Arch. Surg. 93 (1966) 433

(87) STÄMPFLI, R.: Allgemeine Erregungsphysiologie der Nervenzellmembran
In: O.H. GAUER; K. KRAMER; R. JUNG (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Bd. 10: Allgemeine Neurophysiologie
München, Berlin, Wien:
Urban und Schwarzenberg 1971, S.33

(88) STÄMPFLI, R.: Physiologie des peripheren Nerven
In: O.H. GAUER; K. KRAMER; R. JUNG (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Bd. 10: Allgemeine Neurophysiologie
München, Berlin, Wien:
Urban und Schwarzenberg 1971, S.75

(89) STRUPPLER, A.: Fortschritte in der Erkennung und Beurteilung von Funktionsstörungen peripherer Nerven
Münch. med. Wschr. 51 (1969) 2647

(90) STRUPPLER, A.: Neurophysiologische Grundlagen der Degeneration und Regeneration des peripheren Nerven
In: B. BRAUN-MELSUNGEN (Hrsg.): Verletzungen peripherer Nerven
Med.Mitt.Bd.46,Heft 116(1972) 85

(91) SUNDERLAND, S.: The connective tissues of peripheral nerves
Brain 88 (1965) 841

(92) TEN BRUGGENCATE, G.: Experimentelle Neurophysiologie
München: Goldmann 1972

(93) THOMAS, P.K.: The connective tissue of peripheral nerve: an electron microscopic study
J. Anat. 97 (1963) 35

(94) ÜBERLA, K. (Hrsg.): Biomathematik. Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog
München: Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München 1974/75

(95) WECHSLER, W.; H. HAGER: Elektronenmikroskopische Befunde zur Feinstruktur von Axonveränderungen in regenerierenden Nervenfasern des Nervus ischiadicus der weißen Ratte
Acta neuropathol. 1 (1962) 489

(96) WEISS, P.: zitiert nach W. KRÜCKE (1974)

(97) WHITTAKER, D.K.: Degeneration and regeneration of nerves following cryosurgery
Br. J. Exp. Pathol. 55 (1974) 595

(98) WINSOR, C.P.: zitiert nach L. SACHS

(99) WILHELM, K.: unveröffentlicht

(100) WILSKE, J.: persönliche Mitteilung

(101) WILSON, D.H.; P. JAGADEESH: Experimental regeneration in peripheral nerves and the spinal cord in laboratory animals exposed to a pulsed electromagnetic field Paraplegia 14 (1976) 12

(102) WILSON, D.H.; P. JAGADEESH; P.P. NEWMAN; D.G.F.HARRIMAN: The effects of pulsed electromagnetic energy on peripheral nerve regeneration Ann. NY Acad. Sci. 238 (1974) 575

(103) WOODBURY, J. W.: Potentials in a volume conductor In: T.C. RUCH; H.D. PATTON (Hrsg.): Physiology and biophysics, 19.Aufl. Philadelphia, London: W.B. Saunders 1965, S. 85

(104) WRIGHT, E.B.: The effects of asphyxiation and narcosis on peripheral nerve polarization and conduction Am. J. Physiol. 148 (1947) 174

(105) YOUNG, J.Z.: The functional repair of nervous tissue Physiol. Rev. 22 (1942) 318

(106) YOUNG, J.Z.: Structure, degeneration and repair of nerve fibres Nature 156 (1945) 132

(107) YOUNG, J.Z.: The determination of the specific characteristics of nerve fibres Chicago: Chicago University Press 1950

(108) ZELENA, J.: Neurofilaments and microtubules in sensory neurons after peripheral nerve section Z. Zellforsch. 117 (1971) 191

(109) PAWLUK, R.: Pulsed fields heal human bones quicker. New Scientist 904 (1974) 4

J. Anhang

1. Gewichtstabellen (Gewichtsangaben in Gramm)

1.1 Vorversuch:

Tab. 42

	Versuchsbeginn		
K	Gew.	V	Gew.
6	290	2	280
9	280	1	340
3	310	8	280
10	300	5	340
4	310	7	300
$\bar{x}$	298	$\bar{x}$	308
s	13	s	30

	Versuchsende		
K	Gew.	V	Gew.
6	260	2	260
9	260	1	320
3	310	8	270
10	310	5	300
4	275	7	305
$\bar{x}$	283	$\bar{x}$	291
s	25	s	25

s = Standardabweichung

$\bar{x}$ = Mittelwert

1.2 1. Experiment:

Tab. 43

	Versuchsbeginn		
K	Gew.	V	Gew.
7	280	6	210
10	275	11	245
4	280	2	275
9	240	3	295
1	295	5	260
		8	250
$\bar{x}$	274	$\bar{x}$	256
s	20.4	s	28.9

	Versuchsende		
K	Gew.	V	Gew.
7	290	6	225
10	295	11	305
4	300	2	255
9	235	3	300
1	260	5	270
		8	260
$\bar{x}$	276	$\bar{x}$	269
s	27.7	s	29.9

s = Standardabweichung

$\bar{x}$ = Mittelwert

1.3 2. Experiment:

Tab. 44

	Versuchsbeginn		
K	Gew.	V	Gew.
14	310	7	290
8	305	20	265
18	290	13	315
11	315	3	305
6	280	5	305
2	300	19	285
1	280	17	300
16	310	9	310
4	315	15	290
12	315	10	310
$\bar{x}$	302	$\bar{x}$	297.5
s	14	s	15.1

	Versuchsende		
K	Gew.	V	Gew.
14	270	7	270
8	320	20	235
18	285	13	300
11	290	3	310
6	270	5	300
2	280	19	255
1	280	17	275
16	280	9	315
4	315	15	280
12	290	10	305
$\bar{x}$	288	$\bar{x}$	284.5
s	17	s	26

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

2. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und statistischen Symbole

VT oder V	= Versuchstier(e)
KT oder K	= Kontrolltier(e)
mot	= Ableitung vom Nervus peronaeus
sens	= Ableitung vom Nervus suralis
SAP	= Summenaktionspotential
HE	= Hämatoxylin-Eosin-Färbung
v.G.	= van Gieson-Färbung
BODIAN oder Bod	= Bodian-Versilberung
MS	= Markscheiden-Färbung nach Heidenhain-Wölcke
MAA	= mittlere absolute Abweichung, ein mit der Standardabweichung vergleichbares Streumaß, wird berechnet nach $\frac{\sum \lvert x_i - \bar{x} \rvert}{n}$
$\bar{x}$	= Mittelwert der jeweiligen Stichprobe
μ	= Mittelwert der zugehörigen Grundgesamtheit
95 % - VB	= Dasjenige Intervall um das Stichprobenmittel $\bar{x}$, das den zugehörigen Mittelwert der Grundgesamtheit mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit einschließt. Wird berechnet nach $\bar{x} \pm k \cdot MAA$
k	= Faktoren, die aus SACHS, S. 200, Tab. 49 zu entnehmen sind.
U	= Prüfgröße, die aus den vereinigten Stichproben nach bestimmten Vorschriften (62/45/18) errechnet werden kann
P	= Wahrscheinlichkeit, mit der bei Gültigkeit der Nullhypothese ein U bestimmter Größe beobachtet werden kann
n	= Anzahl der Individuen einer Stichprobe
s	= Standardabweichung
p	= Pond

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Wilhelm für die Überlassung des Themas und die Schaffung der Arbeitsmöglichkeiten danken.

Herrn Dr. med. J. Wilske schulde ich für seine ständige Bereitschaft zur Diskussion, seine Ratschläge und für die Anfertigung der histologischen Präparate in ganz besonderem Maße Dank.

Mein Dank gilt auch Herrn Dipl. Ing. W. Kraus, der mich mit technischen Mitteln großzügig unterstützt und in grundlegenden Gesprächen stets ermutigt hat.

Herrn Dr. med. R. Steinberg danke ich für die Unterstützung bei der Erarbeitung der neurophysiologischen Meßmethoden und für die geduldige technische Hilfe bei den Ableitungsexperimenten.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 27. November 1950 als Sohn des kaufmännischen Angestellten Ludwig Huber und der Schneiderin Hildegard Huber in Augsburg geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Gersthofen, trat dann 1961 an das Realgymnasium - das spätere Peutinger-gymnasium - über und erhielt im Juni 1970 als Schulabschluß das Reifezeugnis.

Nach dem Wehrdienst, zu dessen Ableistung ich am 1. Juli 1970 nach Sonthofen eingezogen worden war, nahm ich am 17. April 1972 an der Ludwig Maximilians-Universität das Studium der Human-medizin auf.

Am 26. Oktober 1978 habe ich dieses Studium erfolgreich abge-schlossen; nach meiner Approbation am 30. Oktober 1978 begann ich ab 1. Dezember 1978 als Assistenzarzt zu arbeiten.